

Aus dem Institut für Tierhygiene und Öffentliches Veterinärwesen
der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

**Untersuchung der lokalen Viruslast bei der
felines Gingivo-Stomatitis nach der
Kombinationstherapie mit
felinem rekombinantem
Omega-Interferon**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doctor medicinae veterinariae (Dr. med. vet.)
durch die Veterinärmedizinische Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von
Alice Maria Kernmaier
aus Sandviken/Schweden

Leipzig, 2007

Mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Dekan: Prof. Dr. Karsten Fehlhaber

Betreuer: Prof. Dr. Uwe Truyen

Gutachter: Prof. Dr. Uwe Truyen
Institut für Tierhygiene und Öffentliches Veterinärwesen
Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig

Prof. Dr. Gerhard Oechtering
Klinik für Kleintiere
Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig

Prof. Dr. Manfred Reinacher
Institut für Veterinär-Pathologie
Veterinärmedizinische Fakultät, Justus-Liebig-Universität Gießen

Tag der Verteidigung: 12.Juni 2007

In Erinnerung an Johnny Ott

Inhaltsverzeichnis:

Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Einleitung und Aufgabenstellung	1
2 Literaturübersicht	2
2.1 Die feline Gingivo-Stomatitis (FGS)	2
2.2 An der FGS beteiligte Viren	5
2.2.1 Felines Calicivirus	5
2.2.2 Herpesvirus	9
2.2.3 Felines Immunodefizienzvirus (FIV)	13
2.2.4 Felines Leukose-Virus (FeLV)	16
2.3 Interferone (IFN)	19
2.3.1 Felines Omega-Interferon	24
3 Tiere, Material und Methoden	26
3.1 Tiere	26
3.1.1 Eignungskriterien	26
3.1.2 Ausschlusskriterien	26
3.1.3 Ausschluss während laufender Studie	27
3.1.2 Haltungsbedingungen während der Studie	29
3.1.3 Fütterung	29
3.1.4 Retrospektive Vergleichsgruppe	30
3.2 Methoden	34
3.2.1 Behandlung	34
3.2.1.1 Dentalbehandlung	34
3.2.1.2 Interferongaben	34
3.2.1.3 Antibiose	35
3.2.1.4 Sonstige begleitende Therapien/Behandlungen	35
3.2.2 Dokumentation	35
3.2.2.1 Standardisierte digitale Fotografie	35
3.2.2.2 Grafische Dokumentation	36
3.2.3 Laboruntersuchungen	36
3.2.3.1 Virusnachweis qualitativ/quantitativ	37
3.2.3.1.1 Tupferproben	37
3.2.3.1.2 EDTA-Blut	37
3.2.3.1.3 Biopsien	37
3.2.3.1.4 PCR (Polymerase Chain Reaction)	38
3.2.4 Untersuchungen im Maulbereich	39
3.2.4.1 Faucitis	40
3.2.4.2 Gingivitis und Buccostomatitis	40
3.2.4.3 Art der Veränderung	40
3.2.5 Allgemeinbefinden und Symptome der FGS	41
3.2.5.1 Rektaltemperatur und Gewicht	41
3.2.5.2 Allgemeinzustand	41
3.2.5.3 Schmerzen beim Öffnen des Mauls	41
3.2.5.4 Halitosis und/oder zäher Speichel	41
3.2.5.5 Lymphknoten	42
3.2.6 Untersuchung des Verhaltens	42
3.2.6.1 Appetit	42

3.2.6.2 Schmerzen bei Futteraufnahme oder Gähnen	42
3.2.6.3 Hypersalivation.....	43
3.2.6.4 Aktivität (Spieltrieb, Interesse an der Umwelt, Bewegungsfreude)	43
3.2.6.5 Putztrieb	43
3.2.6.6 Zugänglichkeit	43
4 Ergebnisse	44
4.1 Ergebnisse der retrospektiven Vergleichsgruppe	44
4.2 Lokale Viruslast vor und nach Abschluss der Studie	46
4.2.1 Felines Calicivirus	46
4.2.2 Felines Herpesvirus	47
4.2.3 Felines Leukosevirus (FeLV)	48
4.2.4 Felines Immunodefizienzvirus (FIV).....	49
4.3 Klinische Veränderungen im Maulbereich	50
4.3.1 Faucitis	50
4.3.2 Gingivitis und Buccostomatitis	53
4.3.3 Art der Veränderung	55
4.4 Änderung des Allgemeinbefindens und der Symptome der FGS	56
4.4.1 Rektaltemperatur und Gewicht.....	56
4.4.2 Allgemeinbefinden	59
4.4.3 Schmerzen bei der Maulöffnung	60
4.4.4 Halitosis und/oder zäher Speichel.....	61
4.4.5 Lymphknoten	62
4.5 Verhaltensänderungen	64
4.5.1 Appetit.....	64
4.5.2 Schmerzen bei Futteraufnahme oder Gähnen	66
4.5.3 Hypersalivation	67
4.5.4 Aktivität (Spieltrieb, Interesse an der Umwelt, Bewegungslust)	68
4.5.5 Putztrieb.....	69
4.5.6 Zugänglichkeit.....	70
5 Diskussion	71
5.1 Diskussion der Methode	71
5.2 Diskussion der retrospektiven Vergleichsgruppe	73
5.3 Diskussion der Hauptversuche	74
5.3.1 Lokale Viruslast vor und nach Abschluss der Studie	74
5.3.1.1 Felines Calicivirus	74
5.3.1.2 Felines Herpesvirus.....	75
5.3.1.3 Felines Leukämievirus.....	76
5.3.1.4 Felines Immunodefizienzvirus	77
5.3.2 Klinische Veränderungen im Maulbereich.....	80
5.3.2.1 Faucitis	80
5.3.2.2 Gingivitis und Buccostomatitis.....	81
5.3.2.3 Art der Veränderung.....	83
5.3.3 Änderungen des Allgemeinbefindens und der Symptome der FGS.....	84
5.3.3.1 Rektaltemperatur und Gewicht.....	84
5.3.3.2 Allgemeinbefinden.....	84
5.3.3.3 Schmerzen bei der Maulöffnung.....	85
5.3.3.4 Halitosis und/oder zäher Speichel	85
5.3.3.5 Lymphknoten.....	86
5.3.4 Verhaltensänderungen.....	87

5.3.4.1 Appetit	87
5.3.4.2 Schmerzen bei Futteraufnahme oder Gähnen	88
5.3.4.3 Hypersalivation.....	88
5.3.4.4 Aktivität (Spieltrieb, Interesse an der Umwelt, Bewegungslust)	89
5.3.4.5 Putztrieb	89
5.3.4.6 Zugänglichkeit	90
5.4 Schlussfolgerung und Ausblick.....	91
6 Zusammenfassung.....	93
7 Summary	95
8 Literaturverzeichnis	97
Anhang	104
Abbildungsverzeichnis	104
Tabellenverzeichnis	105
Danksagung	107

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrom
AMP	Adenosinmonophosphat
cDNA	complementary desoxyribonucleinacid
CPE	cytopathischer Effekt
CRFK	Crandell-Reese-Feline-Kidney
DNA	desoxyribonucleinacid
EKH	Europäisch Kurzhaar
ELH	Europäisch Langhaar
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbant Assay
FCV	Felines Calicivirus
FeLV	Felines Leukosevirus
FGS	Feline Gingivo-Stomatitis
FHV	Felines Herpesvirus
FIP	Feline Infektiöse Peritonitis
FIV	Felines Immunodefizienzvirus
FORL	Feline Odontoklastische Resorptive Läsionen
GAS	gammainterferonaktivierte Synthetase
HIV	Humanes Immunodefizienzvirus
i.m.	intramuskulär
IRF	Interferonregulationsfaktor
ISGF	interferonstimulierter Genfaktor
ISRE	interferonstimuliertes Responseelement
i.v.	intravenös
JAK	Januskinasen
kg	Kilogramm
KGW	Körpergewicht
LSA	Lymphosarkom
ME	Millionen Einheiten
MHK	Minimale Hemmkonzentration
OAS	Oligo-(A)-Synthetase
PCR	Polymerase Chain Reaction
PRK	Proteinkinase
RC	Rhinotracheitis- und Calicivirusvakzine
RCP	Rhinotracheitis-, Calici- und Panleukopenievirusvakzine
RNA	ribonukleinacid
s.c.	subkutan
s.m.	submukosal
STAT	signal transducers and activators of transcription
TFK	Tierärztliche Fachklinik für Kleintiere

1 Einleitung und Aufgabenstellung

Die feline Gingivo-Stomatitis (FGS) ist eine in der klinischen Praxis häufig auftretende, schmerzhafte Erkrankung von Katzen jeden Alters und jeder Rasse. Die Spanne der Ausprägung reicht von leichter Rötung und Vesikelbildung an der labialen Mukosa bis hin zu ausgeprägten, schmerzhaften, entzündlichen Proliferationen und Ulzerationen der gesamten Maulhöhle und des rostralen Pharynx. Bei den bisher eingesetzten Therapieformen, der parenteralen Gabe von Glukokortikoiden und/oder Gestagenen konnte nur selten eine vollständige Abheilung erzielt werden. In der Regel sprach die FGS auf die Therapie gar nicht an oder es kam nach einem langwierigen und kostenintensiven Heilungsprozess zu Rezidiven. Die Euthanasie des Tieres war nicht selten die einzige Möglichkeit, ein langsames Verhungern zu verhindern, da die Tiere vor Schmerzen das Futter verweigern.

Ziel dieser Arbeit ist es, festzustellen, ob eine erfolgreiche Therapie der FGS im Sinne einer lokalen Viruslastreduktion durch den lokalen und parenteralen Einsatz des neuen Medikamentes Omega-Interferon des Herstellers Virbac®, Carros Cedex, Frankreich, möglich ist. Neben der Viruslast wurden auch regelmäßig der optische Zustand der Maulmukosa, der allgemeine Habitus und das Verhalten der einzelnen Tiere bewertet, um einen Gesamteindruck vom Verlauf der Genesung zu gewinnen.

2 Literaturübersicht

2.1 Die feline Gingivo-Stomatitis (FGS)

Bei der feline Gingivo-Stomatitis (FGS) handelt es sich um eine chronische Erkrankung der Maulhöhle, welche bei Katzen jeden Alters und jeder Rasse auftreten kann. Das Kardinalsymptom der FGS sind hochrote, schon bei leichter Berührung blutende Ulzerationen der Mukosa im kaudalen Maul- und Rachenbereich der Katze. Die Mandibularlymphknoten sind in der Regel vergrößert und bei ausgeprägtem Krankheitsbild ist der Rachenraum hochgradig dolent. In diesem Stadium verweigern die Tiere die Futteraufnahme oder fressen nur vorsichtig mit Schmerzäußerungen, sie speicheln und lassen Futterbrocken fallen. Selbstheilung wurde bisher nicht beschrieben, durch die Futterverweigerung werden die Tiere kachektisch, der Allgemeinzustand verschlechtert sich rapide und die Katzen verhungern langsam.

Die FGS tritt vor allem bei Tieren mit geschwächtem Immunsystem in verschiedensten Formen und Lokalisationen im Katzenmaul auf (EGBERINK u. HORZINEK 1991). Unterschiedliche Erkrankungsgrade von Gingivitis, Stomatitis, Buccostomatitis, Glossitis, Faucitis (Entzündung der Falten des Arcus palatoglossus), Parodontitis, Osteomyelitis und Otitis können einzeln oder kombiniert auftreten und gehen häufig mit feline odontoklastischen resorptiven Läsionen (FORL) einher.

Man unterscheidet zwischen granulomatösen, ulzerativen, proliferativen oder vesikulären sowie zwischen akuten oder chronischen Formen. In der Regel sind Kombinationen der verschiedenen Formen zu finden (HENNET 1997, PEDERSEN 1992).

Als Ursachen werden Infektionen mit dem Feline Calicivirus (FCV), ferner dem Feline Herpesvirus (FHV), dem Feline Leukosevirus (FeLV) und dem Feline Immunodefizienzvirus (FIV) diskutiert (KNOWLES et al. 1989, REUBEL et al. 1992, MORAILLON 1993). Bakterielle Erreger wie Pasteurellen, Streptokokken, Escherichia coli und Pseudomonaden spielen lediglich als Sekundärbesiedler eine Rolle (HARVEY et al. 1995).

FORL im fortgeschrittenen Stadium kommt als Ursache differentialdiagnostisch in Frage, kann aber auch zeitgleich mit FGS auftreten. Abgebrochene dekalzifizierte Kronen und spitze Wurzelreste können chronische-proliferative, therapieresistente Gingivitiden hervorrufen. Durch Palpation lassen sich die Wurzelreste jedoch deutlich fühlen und FORL eindeutig nachweisen.

Tabelle 1: Vergleich der Häufigkeit der wichtigsten Symptome bei der FGS
(vgl. GASKELL u. BENNETT 1999)

	FCV	FHV	FIV	FeLV
Allgemeinerkrankung	+	+++	++	+++
Niesen	+	+++	-	-
Konjunktivitis	++	++	-	-
Hypersalivation	++	++	+	+
Augenausfluss	++	+++	-	+
Nasenausfluss	++	+++	++	+
Orale Ulzeration	+++	+	++	++
Husten	-	+	+	-
Pneumonie	+	+	-	-
Lahmheit	+	-	-	-

Folgende klinische Einteilung der FGS nach WILLIAMS u. ALLER (1991) aus den USA hat sich durchgesetzt:

1. Feline juvenile hyperplastische Gingivitis (Juvenile Gingivitis)

Diese Form tritt hauptsächlich bei jungen Rassekatzen kurz vor oder während des Zahnwechsels auf. Es kommt zu hyperämischen gingivalen Proliferationen welche bis zur Zahnkrone reichen können, oft in Begleitung von FORL oder Plaque.

2. Feline juvenile Gingivitis-Parodontitis (Juvenile Onset Gingivitis-Periodontitis)

Auch von diesem Syndrom sind vorwiegend jungen Rassekatzen (Europäisch Kurzhaar, Maine Coon, Siamesen) kurz vor oder während des Zahnwechsels betroffen. Meist sind es Tiere, welche, bedingt durch Atemwegsinfektionen im Welpenalter, im Wachstum zurückgeblieben sind. Durch reichliche Plaquebildung kommt es ungewöhnlich schnell zur Zahnsteinbildung, damit einher gehen gingivale Rezession, Taschenbildung, Knochenverlust, Freilegung des oberen Wurzelbereiches, FORL und durch Entzündung, seltener Hyperplasie hervorgerufene gingivale Schwell-

ungen. Die Veränderungen können einzeln und auch generalisiert auftreten, meist werden sie zuerst an den Incisivi des Unterkiefers bemerkt.

3. Feline adulte Parodontitis (Adult Onset Periodontitis)

Diese Form der FGS tritt meist bei älteren Tieren auf, da sie aus jahrelanger, langsamer und ungehinderter Akkumulation von Plaque und Zahnstein entsteht. Sie weist eine chronische Entzündung mit schwereren und milderer Phasen auf. Die typischen Symptome wie Taschenbildung, gingivale Rezession, Knochenverlust und Bifurkationsfreilegung führen nach der Therapie oft schnell zu Rezidiven.

4. Feline adulte Gingivo-Stomatitis (Gingivo-stomatitis in adult cats)

Dieses Syndrom resultiert offenbar aus einer Kumulation von chronischen, immunvermittelten Prozessen, bedingt durch Immunsuppression oder Hyperreaktivität. Die Tiere zeigen plötzlich auftretende Schmerzen, obwohl sich die Krankheit klinisch langsam mit überschießendem Granulationsgewebe, starker Plaque- und Zahnsteinbildung, Zahnverlust und FORL entwickelt.

Bei den erkrankten Katzen werden zwei Gruppen unterschieden:

a) Immunsupprimierte Katzen:

Die Blutbilder dieser Katzen zeigen trotz hochgradiger Plaquebildung, Exsudation und starker gingivaler und mukosaler Entzündung chronische oder zyklische Leukopenien und erniedrigte bis normale Serumglobulinspiegel. In der Biopsie finden sich vermehrt Lymphozyten und Plasmazellen.

b) Hyperreaktive Katzen:

Bei diesen Tieren sind Gingiva, orale Mukosa und Pharynx noch stärker entzündet. Die Serumproteinkonzentration ist durch eine polyklonalen Hypergamma-globulinämie erhöht.

Histopathologisch lassen sich bei beiden Gruppen lympho- und plasmazelluläre Zellinfiltrate nachweisen, die Plasmazellkonzentration ist bei den hyperreaktiven Katzen stärker.

2.2 An der FGS beteiligte Viren

2.2.1 Felines Calicivirus

Caliciviren sind kleine unbehüllte Viren. Sie besitzen ein Genom aus einer einzelsträngigen, linearen RNA positiver Polarität. Das Virus wird durch ein einzelnes Kapsidprotein von etwa 65000 Dalton geformt. Es hat einen Durchmesser von 35-40nm und trägt auf seiner Oberfläche kelchförmige Projektionen, denen es seinen Namen verdankt (calix; lat.: Kelch, Schüssel).

Caliciviren sind unempfindlich gegenüber Äther, Chloroform und Fettlösern und können, abhängig von Temperatur und Luftfeuchte, in der Umwelt bis zu einer Woche überleben. Ihre Inaktivierung erfolgt im sauren pH-Bereich (pH 3-5) oder durch Hitze und wird durch die Anwesenheit von Mg-Ionen beschleunigt. Die Virusreplikation und –reifung findet im Zytoplasma statt.

Caliciviren können bei verschiedenen Spezies vesikuläre Exantheme hervorrufen. Die Übertragung kann oro-fäkal, durch Kontakt, aerogen oder durch Vektoren erfolgen.

Die Familie der Caliciviridae umfasst eine Reihe verschiedener Krankheitserreger bei Mensch und Tier, die Eingruppierung erfolgte aufgrund charakteristischer morphologischer und molekularbiologischer Eigenschaften (GREEN et al. 2000). Die Familie gliedert sich in die vier Genera Norovirus (früher Norwalk-like Virus), Sapovirus (früher Sapporo-like Virus), Vesivirus und Lagovirus.

Tabelle 2: Übersicht über die wichtigsten Vertreter der Familie Caliciviridae

Familie Caliciviridae

Genus Norovirus	Spezies Norwalkvirus	
Genus Sapovirus	Spezies Sapporovirus	
Genus Vesivirus	Spezies Feline Calici Virus	FCV
	Spezies Swine Vesicular Exanthema Virus	SVEV
	Spezies San Miguel Sea Lion Virus	SMSV
Genus Lagovirus	Spezies Rabbit Haemorrhagic Disease Virus	RHDV
	Spezies European Brown Hare Syndrome Virus	EBHSV

Die beiden Erstgenannten beinhalten hauptsächlich humanpathogene Vertreter, die Bezeichnungen sind an den Ort des ersten dokumentierten Krankheitsausbruchs angelehnt. Zu den Symptomen zählen Gastroenteritiden, ferner Kopf- und Gliederschmerzen sowie Fieber, nach 2-5 Tagen klinischer Symptomatik tritt Spontanheilung ein (KAIPKIAN et al. 1996).

Vertreter des Genus Lagovirus infizieren nach bisherigen Erkenntnissen nur Vertreter der Lagomorphen (Hasenartigen). Den Prototyp dieses Genus stellt das Rabbit Haemorrhagic Disease Virus (RHDV) dar, das erstmals in einem Seuchenausbruch in China 1984 beschrieben wurde (LIU 1984). Mittlerweile ist diese Krankheit weltweit verbreitet und zeigt den dramatischsten Verlauf unter allen durch Caliciviren verursachten Infektionskrankheiten. Nach kurzer Inkubationszeit (bei experimenteller Infektion 30 Stunden) kommt es zu Blutgerinnungsstörungen in allen Geweben und Organen, oft werden auch Lebernekrosen beobachtet. Die Morbidität beträgt 100%, die Mortalität 90%, betroffen sind erwachsene Tiere, junge Tiere bis zum dritten Lebensmonat erkranken nicht, entwickeln jedoch hohe Antikörper-Titer (OHLINGER 1989).

Das feline Calicivirus (FCV) wurde 1968 von POVEY u. HALE erstmals beschrieben und kann inzwischen bei einem Großteil der felines akuten respiratorischen Erkrankungen nachgewiesen werden. Zusammen mit dem felines Herpesvirus Typ 1 (FHV-1) bildet es die wichtigsten Komponenten des Katzenschnupfenkomplexes. Das FCV ist sehr kontagiös, die Mortalität liegt nach LINDNER (2000) bei Welpen und Jungtieren bei bis zu 30%, die Morbidität jeder Altersklasse bei fast 100%.

Die serologische Variabilität zwischen den verschiedenen Isolaten ist so groß, dass die momentan verfügbaren Impfstoffe die klinische Symptomatik und die Virusausscheidung zwar reduzieren, das Tier jedoch nicht vor einer Infektion schützen können. In Einzelfällen sind auch Infektionen mit Impfstämmen bekannt geworden. Die meisten der in Europa verwendeten Impfstämme beruhen auf den in den siebziger Jahren isolierten Stämmen F-9 und 255 (WILHELM 2005). Die Immunprophylaxe und die Bekämpfung der Infektion werden dadurch sehr erschwert. Hinzu kommt noch das uneinheitliche Bild der FCV-Infektion, welches viele Differentialdiagnosen zulässt.

Haupteintrittspforte ist die Nasenhöhle, die Übertragung erfolgt über Sekrete von Augen und Maul mittels Kontaktinfektion. Die Inkubationszeit ist kurz, das Fieber be-

ginnt meist nach 1-3 Tagen. Das Virus besiedelt zunächst die Epithelien des Oropharynx und die Tonsillen. Hiervon geht die erste Virämie aus, hier kann das Virus aber auch persistieren und bei 25% der Tiere lebenslang ausgeschieden werden, wenn keine Selbstlimitation erfolgt (LUTZ 2003).

FCV verursacht ein weites Spektrum von Krankheitsbildern. Hauptsächlich treten subklinische Infektionen auf, es kann aber auch zu relativ schweren Symptomen kommen. Labiale Vesikel, aufgereiht am dorsalen Rand der Unterlippe sind ein häufiges und charakteristisches Symptom, manchmal das einzige klinische Zeichen. Bei schwereren Infektionen können Ulzerationen auf der Zunge, dem harten und weichen Gaumen, den Lippen und im medianen Spalt der Nasenlöcher zu finden sein. Aus der Praxis kommt der Ausdruck „Calicizunge“, nach dem Ort des häufigsten Auffindens der Ulzerationen. Allerdings ist eine genaue Untersuchung vor allem der hinteren Maulregionen mit dem Arcus palatoglossus und dem Oropharynx ohne Sedation meist nicht möglich. Je nach Ausprägung der Ulzera ist die Maulregion sehr schmerzhaft und der Versuch, das Katzenmaul zu öffnen mit starken Abwehrreaktionen verbunden. Proliferationen kommen in jeder Stärke vor, manchmal so ausgeprägt, dass Futteraufnahme mechanisch nicht mehr möglich bzw. sehr schmerzhaft ist.



Abbildung 1: Ulzerationen und Proliferationen bei chronischer Calicivirusinfektion

Der Rachen kann entzündet sein, als Folge sind chronische Läsionen an diesen Stellen möglich. Studien haben gezeigt, dass proportional mehr Katzen mit chronischen Stomatitiden FCV-Träger sind als nicht betroffene Katzen einer

Kontrollgruppe (GASKELL u. BENNETT 1999). Hypersalivation mit vermehrtem und/oder zähem Speichel kann bei Katzen mit ausgeprägten Ulzerationen oder Proliferationen auftreten, auch kann es zu interstitiellen Pneumonien kommen, welche mit Dyspnoe einhergehen.

Seltener verursachen Caliciviren Erkrankungen, welche nicht von oralen und respiratorischen Symptomen begleitet werden, wie Arthritiden und daraus folgender Lahmheit. Ursachen sind hier die Immunkomplexablagerungen in den Gelenkkapseln. Auch Enteritiden mit Diarrhöe sind beschrieben (GASKELL u. BENNETT 1999).

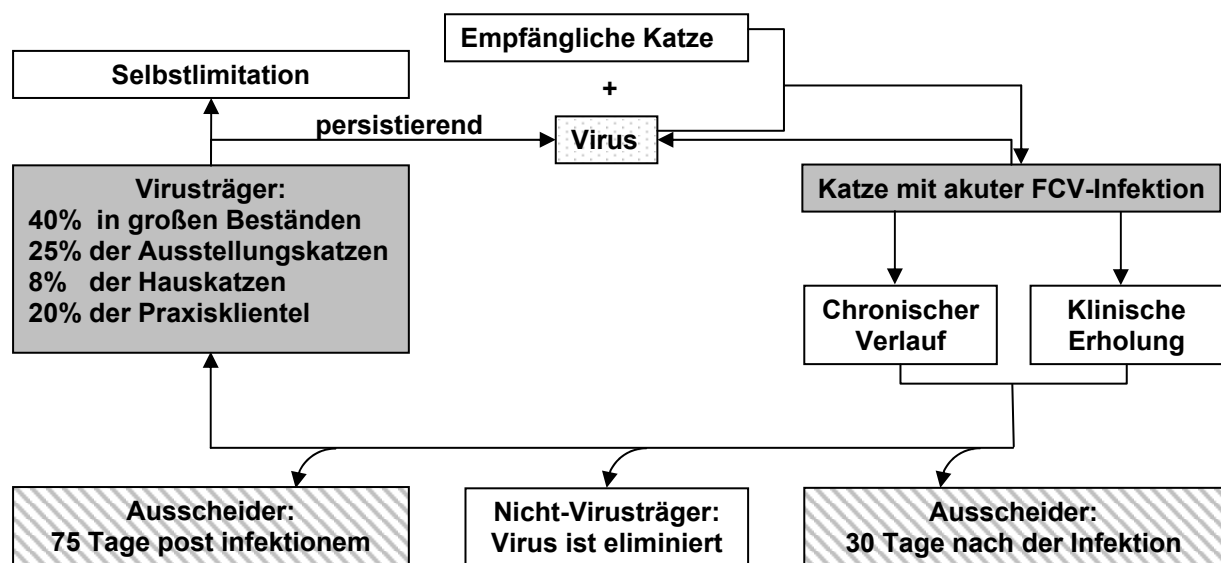


Abbildung 2: FCV-Trägerstatus: Epidemiologie (vgl. GASKELL u. BENNETT 1999)

Die Ausscheidung ist, im Gegensatz zum Herpesvirus, mehr oder weniger kontinuierlich und kann auch durch klinisch unauffällige Tiere erfolgen. Selbstlimitation und Spontanheilung tritt bei den meisten Tieren früher oder später ein, nur wenige Katzen bleiben ihr Leben lang Virussträger. Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass eine bereits bestehende FIV-Infektion (siehe Kap. 2.2.3) sowohl den Prozentsatz der Katzen erhöht, die zu Langzeit-FCV-Trägern werden, als auch die Dauer der Ausscheidung bei den genesenden Katzen verlängert (GASKELL u. BENNETT 1999). Nach der Menge der Viren, die von Einzeltieren ausgeschieden werden, unterteilt man diese in high-level-, medium-level- und low-level-Ausscheider, wobei jede Gruppe eine relativ konstante Virusmenge ausscheidet, welche für jedes Individuum um einen Mittelwert schwankt. High-level-Ausscheider spielen für die Epidemiologie natürlich die bedeutendste Rolle, da sie am meisten zu einer schnellen Virus-

ausbreitung beitragen. Sie sind allerdings durch die Untersuchung eines Tupfers auch am leichtesten zu entdecken, während bei geringgradigen Ausscheidern die Untersuchung mehrerer Proben nötig sein kann, um einen Virusträger festzustellen.

Der Nachweis erfolgt durch Virusisolation aus Tupferproben oder Biopsien des Oropharynx und der Tonsillen oder aus Lungengewebe. Das Virus ruft in feline Zellkulturen einen ausgeprägten zytopathischen Effekt hervor.

Das momentan gängigste Vakzine ist ein attenuierter Lebendimpfstoff gegen Katzenschnupfen und Katzensenke. Es handelt sich um eine Kombination aus FHV, FCV und Panleukopenieviren (RCP), welche subkutan injiziert wird. Der BUNDESVERBAND PRAKTIZIERENDER TIERÄRZTE (2006) empfiehlt als Grundimmunisierung die viermalige Impfung der Katzenwelpen mit der RCP-Vakzine in der 8., 12. und 16. Lebenswoche sowie im 15. Lebensmonat. Wiederholungsimpfungen sind im Abstand von drei Jahren bei der Panleukopenie-Komponente bzw. zwei Jahren bei der Rhinotracheitis- und Caliciviruskomponente ausreichend. Kranke und trüchtige Tiere sollten nicht geimpft werden (VIRBAC TIERGESUNDHEIT 1999).

2.2.2 Herpesvirus

Herpesviren sind 120-200nm große, behüllte, doppelsträngige DNA-Viren pleomorpher Form, deren Virusinnenkörper aus 162 Kapsomeren besteht und von einer Lipidhülle umgeben ist. Die Antigenität ist konserviert. Die Infektion erfolgt aerogen, oral oder über Schleimhautkontakt, allerdings meist nur zwischen Vertretern der gleichen Gattung, da die jeweiligen Herpesviren ein enges Wirtsspektrum haben. Nach Überstehen einer Erkrankung wird eine lebenslang latente, persistierende Virusinfektion induziert. Die Replikation erfolgt im Zellkern.

Herpesviren werden nach ihrem Zelltropismus und nach ihrer Genomorganisation in drei Unterfamilien eingeteilt. Die α -Herpesviren mit dem Genus Varicellovirus, zu dem auch das Feline Herpesvirus gehört, haben einen schnellen Replikationszyklus und eine schnelle Zellyse. Die β -Herpesviren mit dem Genus der Cytomegalovirus vermehren sich hingegen sehr viel langsamer. Die γ -Herpesviren schließlich haben als Gemeinsamkeit, dass sie Tumore des lymphatischen Gewebes verursachen.

Das FHV-1, auch als felines Rhinotracheitisvirus bezeichnet, gehört zu den α -Herpesviren und ist, wie die meisten Herpesviren antigenetisch einheitlich. Es

scheint ausschließlich Katzenartige zu befallen. Die Isolate sind sich sehr ähnlich und haben eine einheitliche Pathogenität. Das FHV-1 ist relativ instabil in der Außenwelt, auch bei optimaler Temperatur und Luftfeuchte überlebt es lediglich 24 Stunden.

Die natürliche Übertragung erfolgt nasal, oral oder konjunktival als Tröpfcheninfektion. Im Experiment konnten auch andere Eintrittspforten mit daraus folgenden atypischen Symptomen nachgewiesen werden (GASKELL u. BENNETT 1999): Vaginale Inokulation verursacht bei tragenden Katzen eine Vaginitis und kongenital infizierte Welpen. Intravenöse Inokulation bei denselben Tieren führt durch die transplazentare Übertragung zum Abort. Nach oronasaler Infektion erfolgt die Virusreplikation in der Regel in der Mukosa des Nasenseptums, der Nasenmuschel, des Nasopharynx und in den Tonsillen. Hier sind im Epithel die intranukleären Einschlusskörperchen zu finden, es ist degeneriert und von Nekrosen durchsetzt. Auch die Konjunktiven, die mandibulären Lymphknoten und der kraniale Teil der Trachea können betroffen sein. Das Virus kann 24 Stunden post infectionem im Nasensekret nachgewiesen werden. Es persistiert 1-3 Wochen im nasalen Bereich, nur selten kommt es zur Virämie oder zur Replikation in inneren Organen. Die Regeneration des geschädigten Epithels dauert 2-3 Wochen. Über Metaplasie, gelegentlich Hypertrophie, erfolgt die Heilung.

Das Krankheitsbild gehört zum ätiologisch vielfältigen Katzenschnupfen-Syndrom. Alle Altersstufen sind empfänglich, allerdings verursachen Herpesviren vor allem bei jungen, immunschwachen Tieren schwere Infektionen der oberen Atemwege. Die Inkubationszeit beträgt in Abhängigkeit von der Infektionsdosis zwei bis drei Tage, die dann auftretenden Symptome ähneln denen der Calicivirusinfektion: Reduziertes Allgemeinbefinden, seromuköse Nasen- und Augensekrete, Fieber und Husten. Seltener kommt es zu Schleimhautulzerationen mit starkem Speichelfluss. Eine Spezialität des FHV sind chronische Keratokonjunktividen mit z.T. ausgedehnten Korneaveränderungen. Der auftretende Abort bei tragenden Kätzinnen ist auf die schwere und schwächende Erkrankung und nicht auf das Virus selbst zurückzuführen. Bei der häufig vorkommenden Mehrfachinfektion mit dem FCV können Komplikationen bis zur Bronchopneumonie auftreten. In diesen Fällen und bei bakteriellen Sekundärinfektionen oder Dehydratation kann es gelegentlich zu Todesfällen kommen, ansonsten ist die Mortalität meist gering (GASKELL u. BENNETT

1999). Heilung tritt nach 2-3 Wochen ein. Eine starke Nekrose der Schleimhäute, besonders der Nasenmuscheln, kann unter Umständen zu einer chronischen Rhinitis und Sinusitis führen.

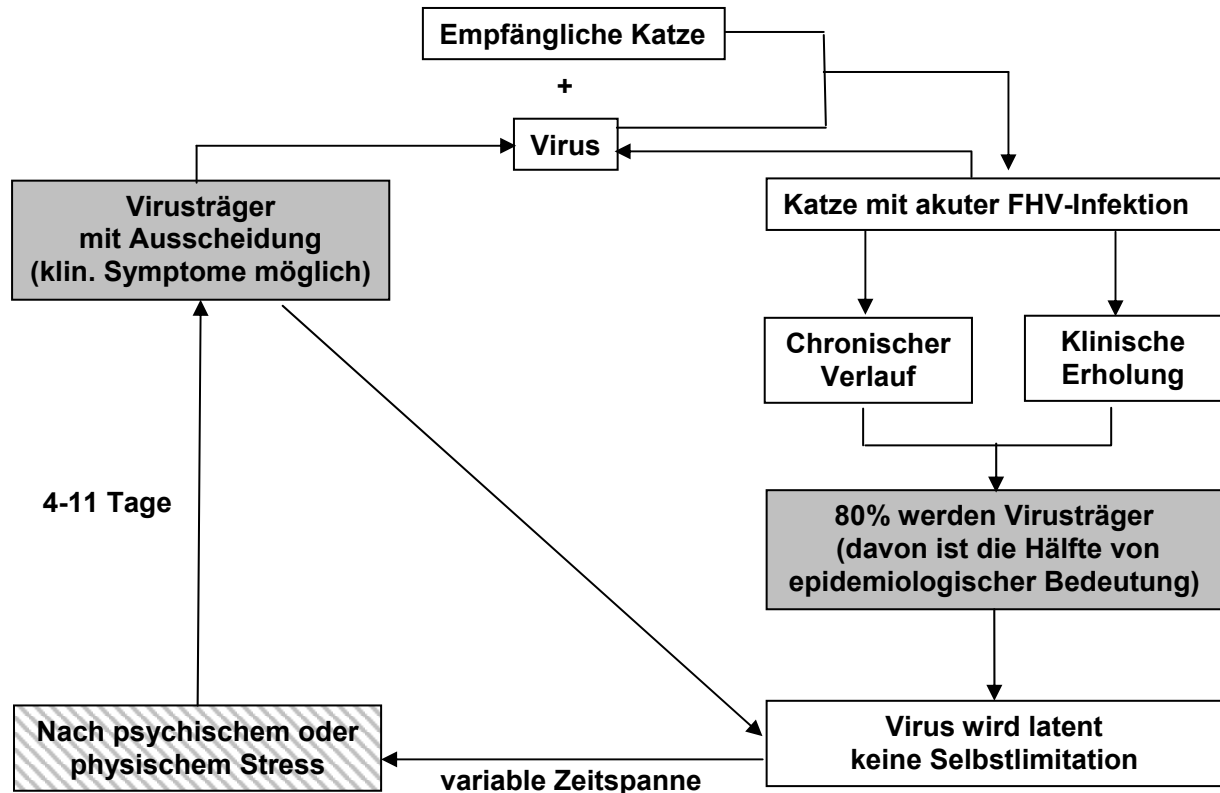


Abbildung 3: FHV-1-Trägerstatus, Epidemiologie (vgl. GASKELL u. BENNETT 1999)

Nach Reaktivierung der latenten Infektion scheiden die klinisch unauffälligen FHV-1-infizierten Katzen auch in Anwesenheit hoher Titer neutralisierender Serumantikörper infektiöses Virusmaterial aus. Diese seropositiven Carrier-Katzen machen bis zu 30% der Population aus und bilden das Reservoir des FHV. Die Ursachen der Reaktivierung können Kortikosteroidgaben sein, nach längeren chirurgischen Eingriffen oder bei sozialem Stress auftreten. Besonders in letzterem Punkt gestaltet sich die Bekämpfung in großen Beständen schwierig. Vor dem Einsatz von Medikamenten sollte versucht werden, den Stress zu mindern. Eine Metaphylaxe mit nasal zu applizierenden Impfstoffen, denen eine rasch einsetzende Schutzfunktion durch Interferoninduktion zugesprochen wird, kann in diesen großen Beständen sinnvoll sein.



Abbildung 4: Drei Studienkatzen mit herpesvirusbedingter Keratitis

Die reguläre Impfung wird als Injektion zusammen mit derjenigen gegen Calici- und Parvoviren durchgeführt, der Schutz gegen virulente FHV ist allerdings begrenzt. Auch regelmäßig geimpfte Katzen können Träger und, nach Reaktivierung latenter Infektionen, Ausscheider sein. Eine bei tragenden Kätzinnen durchgeführte Mutter-schutzimpfung mit inaktivierten Vakzinen kann das Risiko schwerer FHV-assoziiierter Erkrankungen bei den Welpen in den ersten Lebenswochen senken (HARDER 1997).

Zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose „Katzenschnupfen“ kann mit Hilfe von zellkultureller Virusisolierung FHV-1 aus Konjunktival- und Rachentupfern nachgewiesen werden. Post mortem kann das Virus auf gleiche Art in Gewebeproben der Schleimhäute des Respirationstrakts, oder, bei Verdacht auf eine generalisierte Infektion, auch in Proben von Leber, Niere, Milz und zentralem Nervensystem nachgewiesen werden. Latente FHV-1-Infektionen können in einer Polymerasekettenreaktion (PCR) der viralen Desoxyribonukleinsäure (DNA) aus den Trigeminalganglien aufgedeckt werden.

2.2.3 Felines Immunodefizienzvirus (FIV)

Das feline Immunodefizienzvirus gehört zu der großen Familie der Retroviren und ist hierbei, genau wie das humane Immunodefizienzvirus (HIV) dem Genus Lentivirus zugeordnet, welches seinen Namen der langen Inkubationszeit verdankt.

Allen Retroviren gemein sind die zwei von einer sphärischen Hülle umgebenen Moleküle einzelsträngiger Ribonukleinsäure (RNA) mit positiver Polarität, welche jedoch nicht infektiös sind. Das gesamte Virion weist einen Durchmesser von 80-120nm auf und trägt knopfförmige Projektionen auf der Oberfläche. Die Replikationsmechanismen unterscheiden Retroviren von allen anderen Virusfamilien: Sie besitzen als Strukturkomponente eine so genannte Reverse Transkriptase (von der sich auch der Name des Virus herleitet), welche die virale RNA in eine basenkomplementäre (complementary) Desoxyribonukleinsäure (cDNA) umschreibt. Diese DNA kann nun ganz oder teilweise in die chromosomale Wirtszell-DNA eingebaut werden. Der Wirt ist lebenslang latent infiziert. Retroviren zerstören ihre Wirtszellen nicht, einige verfügen aber über ein onkogenes Potential.

Die Tenazität ist vergleichsweise niedrig, durch Lipidlösungsmittel oder Detergenzien können Retroviren schnell deaktiviert werden.

Die Felines-Immunodefizienz-Virus-Infektion weist in vielerlei Hinsicht Parallelen mit der HIV-Infektion des Menschen auf, eine Übertragbarkeit des FIV auf den Menschen oder des HIV auf Katzenartige konnte trotz wiederholter Versuche jedoch nicht nachgewiesen werden. Das FIV kommt weltweit endemisch vor. Wildkatzen dienen als Reservoir (KRISTENSEN et al. 1989), zur Erkrankung scheint das Virus aber nur bei der Hauskatze und nicht bei ihren wildlebenden Verwandten zu führen.

Hauptübertragungsweg ist der Speichel bei Bisswunden, besonders gefährdet sind demzufolge adulte, männliche, streunende oder in instabilen Verbänden lebende Tiere. Im Haus oder in stabilen Verbänden, z.B. Zuchten lebende Katzen sind weit weniger gefährdet, da es weniger Kämpfe und somit eine geringere Prävalenz der Infektion gibt. Gelegentlich treten Übertragungen vom Muttertier auf die Jungen auf, dies geschieht über Milch oder Speichel.

Der Krankheitsverlauf wird in Anlehnung an die Humanes Immunodefizienzvirus (HIV)-Infektion in fünf Stadien eingeteilt:

Das erste Stadium, welches 4-8 Wochen post infectionem beginnt und Wochen bis Monate andauern kann, ist durch Fieber, Leukopenie, Lethargie, Lymphadenopathie und gelegentliche Diarrhöe gekennzeichnet. Danach, im zweiten Stadium, können die Tiere als asymptomatische Virusträger jahrelang klinisch unauffällig sein. Die Verschlechterung beginnt im dritten Stadium mit einer persistierenden, generalisierten Lymphadenopathie, welche sich über Monate hinziehen kann und mit eher unspezifischen Symptomen wie Inappetenz, Fieber, Lethargie und Verhaltensänderungen einhergeht. Auch das vierte Stadium kann sich über Monate hinziehen, die Verschlechterungen sind durch die Immunsuppression mit erhöhter Infektanfälligkeit massiv: Fieber, Anorexie, Gewichtsverlust, chronische Erkrankungen der oberen Respirationstraktes, chronische Gingivo-Stomatitis, chronische Dermatitis, Otitis, Parasitenbefall und neurologische Symptome. Das Terminalstadium, das fünfte, endet nach weiterer Abmagerung, Anämien, Panzytopenien, neurologischen Störungen, schweren Infektionen und gegebenenfalls Neoplasien letal.

Die ersten beiden Stadien bleiben meist unbemerkt, erst die dritte Phase wird von den Besitzern wahrgenommen, nun ist das Tier schon im mittleren bis höheren Alter. Bis die Acquired Immune Deficiency Syndrom (AIDS)-ähnliche Krankheit entstehen könnte, ist das Tier meist schon aus anderen Gründen gestorben. Die klinischen Symptome sind in aller Regel, wie bei AIDS, durch Sekundärinfektionen und nicht durch das Virus selbst verursacht. Einzig die neurologischen Störungen werden vermutlich direkt durch eine FIV-Infektion des zentralen Nervensystems verursacht, wobei die Art der Ausfälle oder Verhaltensänderungen das am stärksten betroffene Gebiet widerspiegelt (GASKELL u. BENNETT 1999).

Bei FIV-Trägern treten überdurchschnittlich häufig Augenerkrankungen auf, welche allerdings selten mit einer deutlichen Beeinträchtigung der Sehfähigkeit einhergehen. Nachgewiesen ist der Zusammenhang mit der Entzündung der vorderen Augenkammer und dem Glaukom, vermutet wird er bei der idiopathischen Uveitis mittelalter bis alter Tiere.

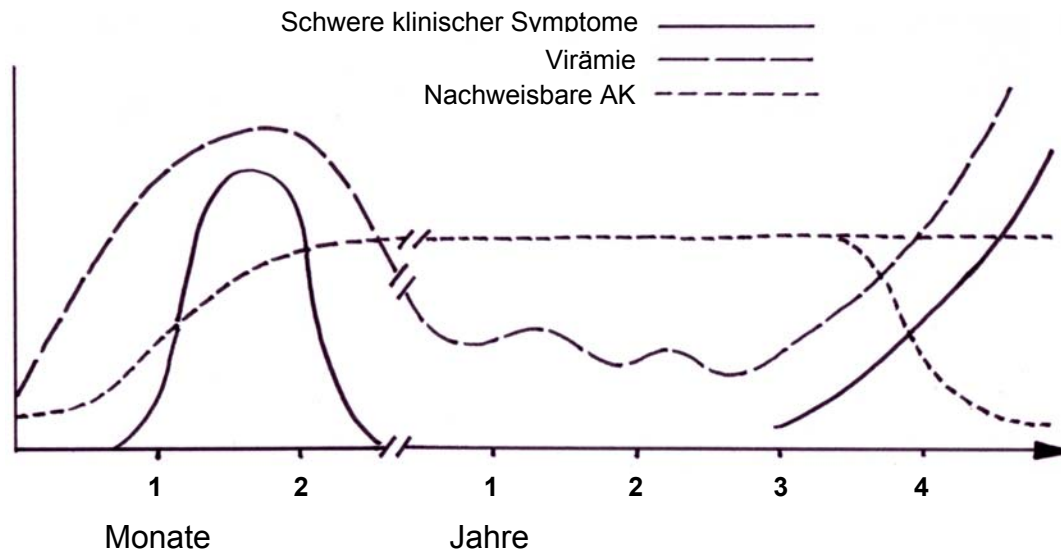


Abbildung 5: Verlauf der FIV-Infektion (vgl. GASKELL u. BENNETT 1999)

In der Routinediagnostik wird die FIV-Infektion mittels Antikörpernachweis festgestellt. Allerdings sollten diese kommerziell erhältlichen Tests mit Vorsicht und nur im Kontext mit den Ergebnissen einer klinischen Untersuchung gewertet werden, da gelegentlich sowohl falschpositive als auch falschnegative Resultate auftreten. Der Infektionsnachweis wird auch noch dadurch erschwert, dass manche Katzen bis zu einem Jahr post infectionem seronegativ bleiben. Auch ist es möglich, dass bei schwerkranken Katzen keine oder nur sehr wenige Antikörper nachgewiesen werden, weil die große Menge des vorhandenen Virusantigens alle Antikörper bindet. Ein Impfstoff gegen FIV (Fel-O-Vax® FIV, Fort Dodge Animal Health, Fort Dodge, USA) steht seit 2002 zur Verfügung. Dieser Impfstoff basiert auf inaktiviertem Virus (zwei Isolate der Subtypen A und D aus den USA resp. Asien). Die Grundimmunisierung umfasst drei Injektionen im Abstand von drei Wochen. Die Schutzwirkung gegen eine definierte Testinfektion wurde mit rund 80% Schutzrate klar nachgewiesen (LUTZ 2003).

Eine Infektionsverhinderung ist nur durch Vermeidung der Übertragung möglich. Bei schon infizierten Tieren ist keine Virusfreiheit zu erzielen. Die Behandlung kranker Tiere ist nur mit symptomatischer Therapie möglich, wobei diese mit fortschreitender Schwächung des Immunsystems wirkungsloser wird. Virostatische Therapien befinden sich noch in der Prüfung, die eingesetzten Substanzen sollen die Reverse Transkriptase kompetitiv hemmen. 3'-Azido-3'-deoxythymidin (AZT) und 9-(2-Phosphonomethoxyethyl)-adenin (PMEA) sind aber vor allem bei Langzeitanwendung toxisch und verursachen insbesondere Anämien.

2.2.4 Felines Leukose-Virus (FeLV)

Das feline Leukose-Virus gehört wie das FIV zur Familie der Retroviren und hat somit korrespondierende Morphologie, Physiologie und physikalisch-chemische Eigenschaften, ist aber im Gegensatz zu diesem dem Genus der Maus-Leukämie-verwandten Viren (Säuger Typ C-Viren) zugeordnet. Das FeLV ist in den Hauskatzenpopulationen weltweit verbreitet.

Das Virus wird nur durch engen Tierkontakt übertragen, da die Ausscheidung über Speichel, Urin und Kot erfolgt. Übertragung auf Welpen ist auch transplazentar oder über die Muttermilch möglich. Die Empfänglichkeit der Katzen für eine Infektion ist umgekehrt proportional zum Lebensalter. Eine persistierende Infektion entsteht nur bei 20% aller über 16 Wochen alten Katzen mit Viruskontakt, Katzen, die älter als sechs Monate sind, scheinen weniger empfänglich für eine Infektion zu sein (Altersresistenz) (MODROW et al. 2003). Ferner ist der Ausbruch der Infektionskrankheit von den Lebensbedingungen der Katze abhängig, da diese maßgeblich die aufgenommene Virusmenge und somit den Ausgang der Infektion beeinflusst: Freilebende Katzen haben weniger Kontakt untereinander und sind so einem weit geringeren Infektionsdruck ausgesetzt als ausschließlich im Haus lebende Tiere in einem Mehrkatzenhaushalt.

Nach Aufnahme vermehrt sich das Virus im umgebenden Lymphgewebe, von hier geht die erste, zellgebundene Virämie aus. Es folgt eine weitere Vermehrung in den lymphatischen Organen und im Knochenmark. Schon ab diesem Punkt ist bei ansonsten gesunden Tieren mit ausgeprägter Immunantwort die Elimination möglich und es treten keine weiteren Symptome auf. Gelingt dies nicht, führt die sekundäre Virämie zur Infektion nahezu aller Gewebe einschließlich der Epithelien und damit zur Virusausscheidung (vgl. MODROW et al. 2003).

Verschiedene Verlaufsformen sind möglich: Die meisten Katzen machen eine transiente Infektion durch, sind in dieser Zeit virämisch und scheiden das Virus auch aus. Nach ca. drei Monaten überwiegen meist die gebildeten neutralisierenden Antikörper, das Virus wird gebunden und abgebaut, das Tier besitzt lebenslange Immunität. Befindet sich das Virus noch latent in den Knochenmarkszellen, kann es zur Reaktivierung kommen, z.B. bei Immunsuppression. Diese Katzen sind klinisch gesund, die Virusfreisetzung ist zu gering um nachgewiesen zu werden oder um

Epithelzellen zu infizieren, daher stellen sie keine Infektionsquelle dar. Bei anderen Tieren kommt es zu schwereren Verlaufsformen mit persistierender Virämie, Dauer-ausscheidung, klinischer Erkrankung und letalem Ausgang innerhalb von vier Jahren. Diese Tiere sind die Hauptinfektionsquelle für andere Katzen.

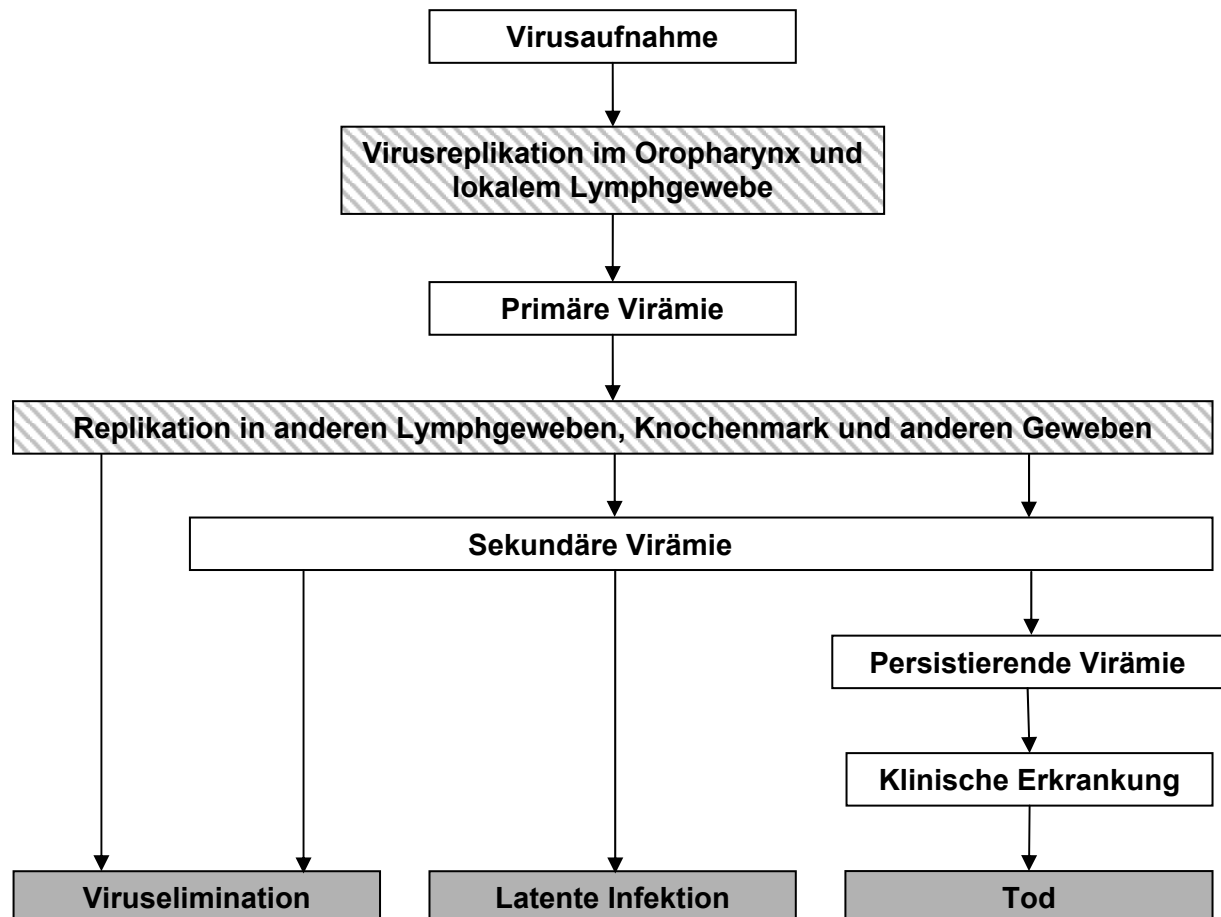


Abbildung 6: Pathogenese der FeLV-Infektion

Die klinischen Symptome der FeLV-Infektion sind meist an die Erkrankung des hämatopoetischen Systems gebunden. Eine Knochenmarksinfektion kann die Bildung von lymphatischen und myeloiden Zellen nachhaltig beeinträchtigen. Maligne Neoplasien sind eine häufige Folge, hier macht das Lymphom 90% der hämatopoetischen Tumoren und ca. 30% aller feline Neoplasien aus.

- Das vordere mediastinale Thymuslymphom tritt vor allem bei Jungtieren bis drei Jahren auf und geht mit Beeinträchtigung der Lungenfunktion einher.
- Das multizentrische Lymphosarkom verursacht eine periphere Lymphadenopathie und eine Splenomegalie bei gleichzeitiger leichter Anämie. Das Durchschnittsalter bei Erkrankung beträgt vier Jahre.

- Beim alimentären Lymphom befinden sich die Tumoren im Abdomen, meist im Duodenum und Kolon, seltener in Magen oder Rektum. Oft sind die lokalen Lymphknoten mit betroffen, es kommt zu Anorexie, Vomitus, Diarrhöe und Anämie. Betroffen sind achtjährige und ältere Tiere.
- Die lymphatische Leukämie geht vom Knochenmark aus und beeinflusst somit die Hämatopoese. Leukozytose, Anämie und Thrombozytopenie, oft auch vergrößerte Milz sind die Folge.

Für die bei Katzen relativ häufig vorkommenden Anämien sind FeLV-Infektionen Ursache Nummer eins. Bei der primären, aplastischen Form kann der Hämatokrit schnell unter 10% fallen während die Leukozytenzahlen im Normbereich bleiben. Die Erythrozyten bleiben in dieser nicht-regenerativen Form normochrom und normozytär. Auch leichte hämolytische Anämien kommen vor, Panzytopenien sind selten.

FeLV-Infektionen induzieren eine Immunsuppression, deren Pathomechanismus noch nicht vollständig geklärt ist; das Hüllprotein p15E scheint eine Rolle zu spielen, da es in vitro das Lymphozytenwachstum hemmt. Daraus folgt ein erhöhtes Risiko für jede Art von Sekundärinfektionen mit uneinheitlichen Symptomen. Der Zusammenhang mit der feline Gingivo-Stomatitis ist somit möglicherweise durch die erhöhte Empfänglichkeit für Calici-, Herpes- und feline Immunodefizienzviren gegeben. Auch die übrigen Infektionen des in diesem Fall am häufigsten betroffenen Respirations- und Magen-Darm-Trakts lassen sich mit ihren Symptomen auf die Immunsuppression zurückführen: Diarrhoe, Febris und Abszessbildung.

Auch Fortpflanzungsstörungen können durch FeLV verursacht sein. Der Fetus wird in der 3.-5. Trächtigkeitswoche, vermutlich als Folge einer Entzündung von Plazenta und Endometrium resorbiert, dabei tritt leichter Vaginalausfluss auf. Überleben die Feten bis zur Geburt sind sie persistierend infiziert und kränkeln.

Der Antigennachweis kann über kommerziell erhältliche Schnelltests oder Enzyme-Linked Immunosorbent Assays (ELISAs) erfolgen. Zur Sicherung eines positiven Ergebnisses sollte allerdings eine Kontrolle mittels Polymerase Chain Reaction (PCR) durchgeführt werden, da manche Katzen im ELISA positiv und in der PCR negativ sein können. Dies beruht darauf, dass das Antigen noch im zirkulierenden Blut vorhanden sein kann, während das Virus bereits aus dem Blut eliminiert wurde.

Um zwischen einer transienten und einer persistierenden Virämie unterscheiden zu können, empfehlen GASKELL u. BENNETT (1999) ein nochmaliger Test im Abstand von 12 Wochen.

Nach Feststellung der FeLV-Infektion ist nur eine symptomatische Therapie möglich, die Prognose ist jedoch ungünstig. Bei den auf dem Markt befindlichen Impfstoffen handelt es sich meist um Subunit- oder Totvakzine. Vor der eigentlichen Impfung wird ein Test auf FeLV-Antigen im Blut empfohlen, da der Impfstoff bei bestehender latenter Infektion zum klinischen Ausbruch der Krankheit führen kann (LUTZ 2003). Die Erstimpfung sollte in der 8.-10. die Boosterung in der 12.-14. Lebenswoche durchgeführt werden, gefolgt von einer jährlichen Auffrischung. Eine Impfung macht vor allem bei Großbeständen und Freigängern Sinn, bei reinen Hauskatzen sollte sie laut HARTMANN (1999) kritisch erwogen werden, da in letzter Zeit solitär auftretende Fibrosarkome mit FeLV-Impfungen assoziiert werden. Hier gilt es, anhand der Haltungsbedingungen den Nutzen einer Impfung gegen dieses Risiko abzuwiegen.

2.3 Interferone (IFN)

Interferon wurde erstmals von ISAACS u. LINDEMANN (1957) beschrieben. Unabhängig von einander entdeckten sie zeitgleich, dass virusbefallene Zellen ein Protein produzieren, welches mit den umliegenden Zellen reagiert, woraufhin diese resistent gegen die Infektion werden.

Interferone sind Proteinmoleküle, die nach einer Virusinfektion oder anderen Einflüssen in einer Zelle hergestellt und aus dieser freigesetzt werden. Andere Zellen werden dadurch in einen Zustand versetzt, der die Virusvermehrung für eine kurze Zeitspanne hemmt (HORZINEK 1999). Interferone gehören wie die Interleukine zu den körpereigenen Zytokinen und sind ein wichtiger Bestandteil des unspezifischen Immunsystems, da sie sehr schnell nach Infektionsbeginn, schon beim ersten Vermehrungsschub, freigesetzt werden. Sie entfalten ihre Schutzwirkung sowohl lokal am Ausschüttungsort als auch systemisch nach Verteilung über die Blutbahn. Die Ausscheidung ist allerdings nur vorübergehend und nicht permanent, als Antwort auf

externe Auslöser wie Virusinfektionen bzw. doppelsträngige RNA, welche während der Replikation gebildet wird (HORZINEK 2004).

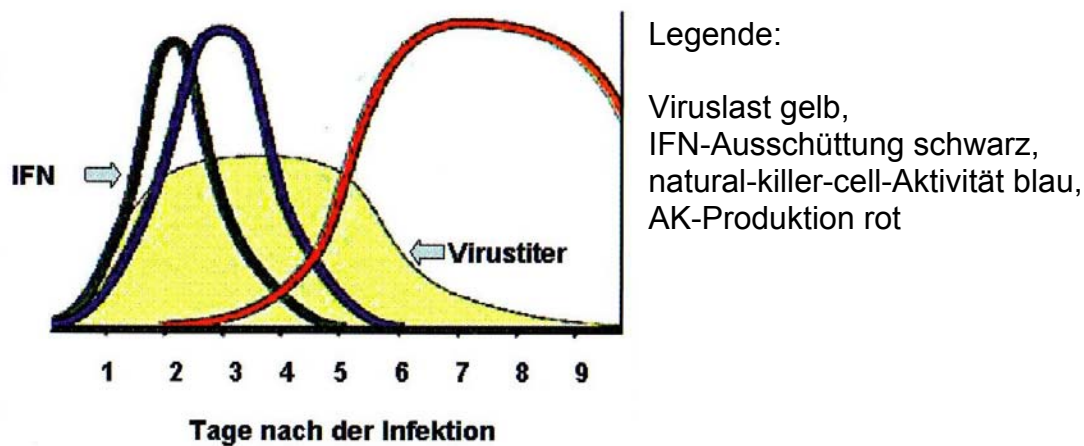


Abbildung 7: Zeitlicher Verlauf einer Virusinfektion (HORZINEK 2004)

Interferone sind artspezifisch jedoch nicht virusspezifisch. Sie werden in fast allen Zelltypen und in jeder Wirbeltierart produziert. In den meisten Fällen sind sie deshalb nur bei der Spezies wirksam, von der sie produziert wurden, wirken hier aber gegen alle eintretenden Viren, nicht nur gegen diejenigen, welche die Bildung induziert haben.

In der Humanmedizin werden Interferone zur Therapie verschiedener Virusinfektionen wie beispielsweise Hepatitis B, C und Papillomavirusinfektionen eingesetzt, des Weiteren bei einigen Formen des Krebses, wie Haarzellleukämie, chronisch myeloischer Leukämie, lymphoider Granulomatose, Melanomen, Kaposi-Sarkomen, weiterhin bei Multipler Sklerose und dem Neugeborenenhämangiom. Die Einteilung der humanen Interferone erfolgt einmal in Abhängigkeit von ihrem zellulären Ursprungsort: Leukozyten-IFN wird in virusbefallenen Monozyten gebildet, Fibroblasten-IFN in Zellen des Bindegewebes und Immun-IFN in Lymphozyten (TH1-Zellen), nachdem diese Kontakt mit einem Makrophagen gehabt haben, welcher zuvor einen Erreger phagozytiert hat.

Die weitere Unterteilung in Typ I und Typ II erfolgt nach Art der Struktur und der Bindung an spezifische Oberflächenproteine. Zum Typ I gehören Alpha(α)-, Beta(β)- und Omega(ω)-Interferon mit dem Schwerpunkt auf antiviraler Wirkung, während Typ II lediglich das Gamma(γ)-Interferon mit überwiegend immunmodulatorischer Wirkung beinhaltet (TRUYEN et al. 2002).

Tabelle 3: Klassifizierung der Interferone

Bindung/Struktur an spezifische Oberflächenrezeptoren:	Typ I	Typ II
Klasse:	α , β , ω	γ
Produzierende Zellen:	Infizierte Zellen (Leukozyten, Makrophagen, Fibroblasten, Epithelzellen) - als Antwort auf Virusinfektionen	T-Lymphozyten, NK (natürliche Killerzellen) – als Antwort auf antigene oder mitogene Reize
Wirkungen: - antiviral - immunmodulierend - antiproliferativ	+++ ++ ++	+ ++++ +

Interferon wirkt nicht direkt und spezifisch gegen ein pathogenes Virus sondern durch Hemmung der internen Synthese-Mechanismen der infizierten Zellen. Induktoren der Interferonausschüttung sind Viren (Typ-I-Interferone: IFN- α , IFN- β , IFN- ω), bestimmte Lipopolysaccharide (IFN- β), Mitogene und Antigene (Typ-II-Interferon: IFN- γ) (LEOPOLD-TEMMLER 2002). Interferone agieren mit spezifischen, hochaffinen Oberflächenrezeptoren auf unterschiedlichen Zellen und entfalten ihre Aktivität über einen kaskadenartigen, vielstufigen Mechanismus, welcher von extra- nach intrazellulär abläuft.

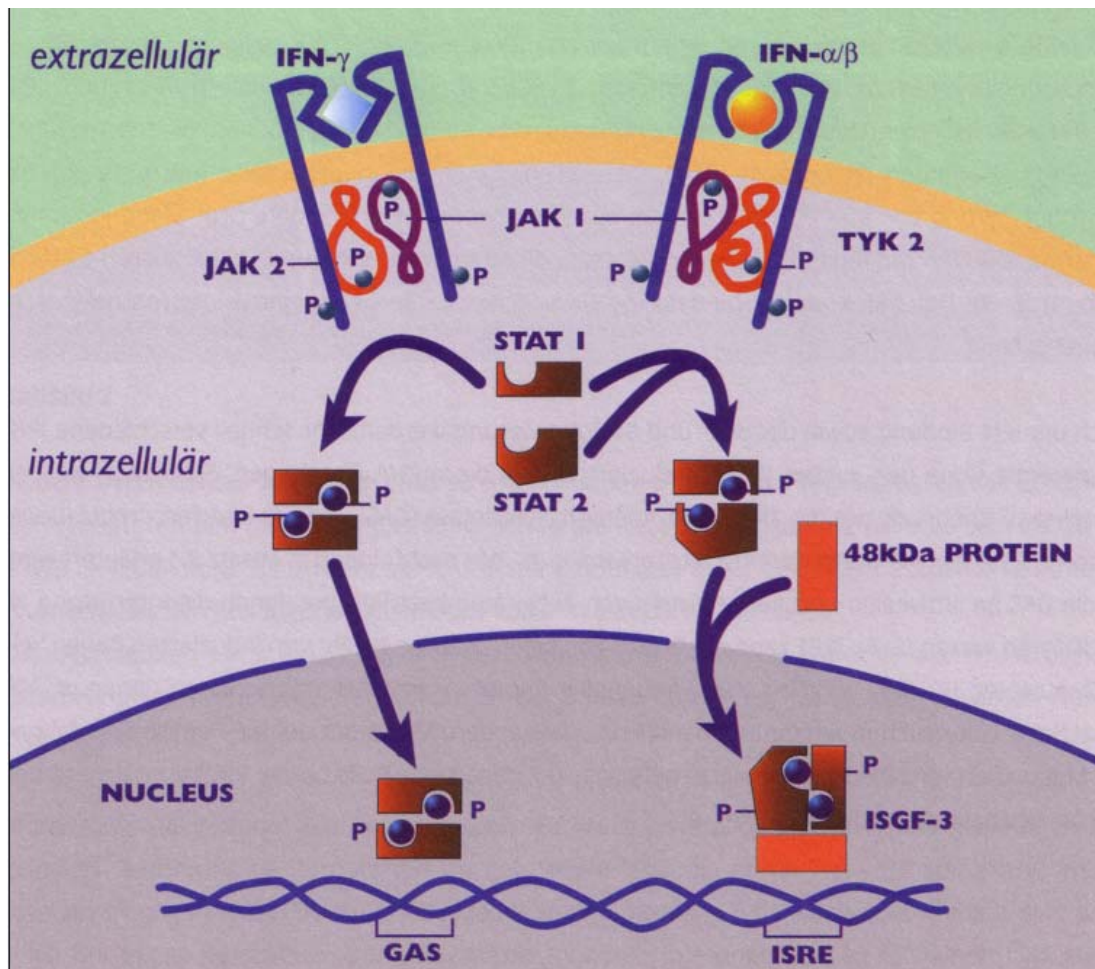


Abbildung 8: Aktivierung der JAK-STAT-Signalkaskade durch IFN-Rezeptoren vom Typ I und II (BAUVOIS u. WIETZERBIEN 2002)

Den Beginn macht die Bindung von Typ-I-IFN (IFN- α , IFN- β , IFN- ω) an die korrespondierenden Typ-I-Rezeptoren, bzw. von Typ-II-IFN (IFN- γ) an Typ-II-Rezeptoren. Die beiden Rezeptorarten sind voneinander unabhängig, interagieren nicht und binden auch kein IFN vom jeweils anderen Typ. Nach dem Andocken von IFN kommt es schnell zur Aktivierung der Januskinasen (JAK), welche die Tyrosinreste, so genannte STATs (signal transducers and activators of transcription), phosphorylieren. Zu den JAKs gehören verschiedene Kinasen, JAK1 und TYK2 werden durch IFN- α und IFN- β aktiviert, JAK1 und JAK2 durch IFN- γ . Die STATs wiederum bilden mit einander Homo- oder Heterodimere, es sind die eigentlichen, nun aktiven Transkriptionsfaktoren. Sie aktivieren nach nuklearer Translokation die Transkription der IFN-stimulierten Gene.

Bei Gabe von Typ-I-IFN wird schnell ein aktiver STAT1/STAT2-Heterodimer gebildet, der mit einem anderen Protein, dem p.48 reagiert. Der daraus resultierende trimere

Komplex heißt interferonstimulierter Genfaktor 3 (ISGF3). Er bindet an eine bestimmte DNA-Sequenz namens interferonstimuliertes Responseelement (ISRE).

Typ-II-IFN hingegen induziert nur die Phosphorylierung von STAT1, nicht von STAT2, es entsteht ein STAT1-Homodimer, genannt GAF (gamma-IFN activating factor). Es bindet an eine eigene DNA-Sequenz, die GAS (gamma-interferon-aktivierte Sequenz).

Nun werden verschiedene IFN-reagierende Gene der „ersten Welle“ induziert und transkribiert. Hieraus folgt die Proteinbiosynthese der Oligo(A)-Synthetase (OAS) und des Interferonregulationsfaktors 1 (IRF1). Der IRF1 kann die Expression einer „zweiten Welle“ induzierter Gene wie dem IRF2 bewirken. Dieser wiederum wirkt dann als transkriptioneller Repressor der IFN-induzierbaren Gene (BAUVOIS u. WIETZERBIEN 2002).

Antivirale Wirkung: Interferon induziert die Bildung verschiedener antiviraler Proteine, unter anderem die der Oligo(A)-Synthetase (OAS), welche die Degradation der viralen mRNA bewirkt und die der Proteinkinase p68 (PRK), welche die virale Proteinsynthese blockiert. So wird die Virusvermehrung an zwei Stellen gehemmt.

OAS wird durch doppelsträngige RNA aktiviert und löst die Bildung einer Serie von AMP (Adenosinmonophosphat)-Oligomeren aus. Diese AMP-Oligomere aktivieren eine latente L-RNase, welche wiederum die RNA-Einzelstränge an festgelegten Sequenzen aufbricht und so die Virusreplikation und die Genexpression kontrolliert.

Die interferoninduzierte PRK behindert die virale Proteinsynthese durch Phosphorylierung der α -Untereinheit des Translationsinitiationsfaktors 2.

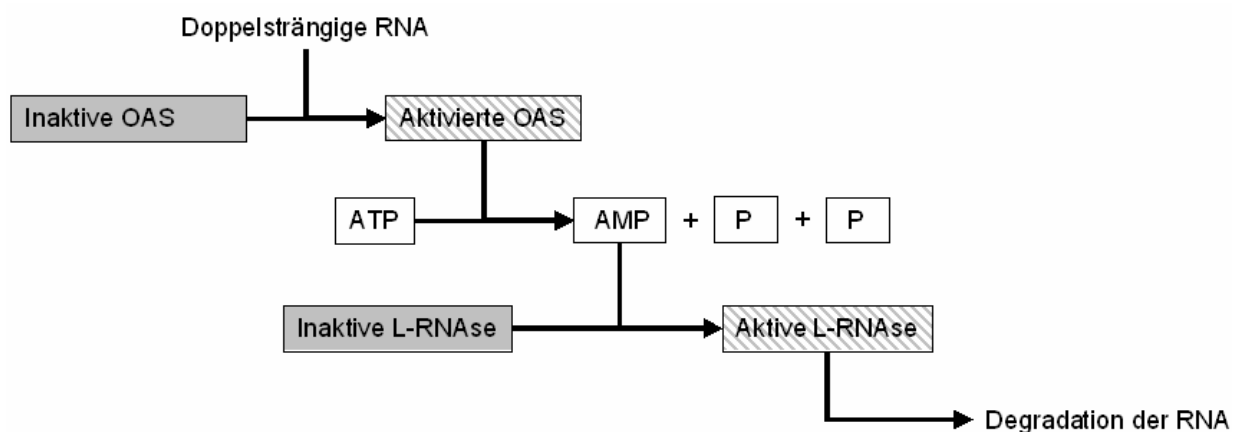


Abbildung 9: Übermittlungswege der OAS (vgl. BAUVOIS u. WIETZERBIEN 2002)

Antitumorale Wirkung: Interferon verlangsamt die Mitose der gesunden und neoplastischen Zellen indem es den Schritt zwischen der G0- und G1-Phase sowie zwischen der G1- und der S-Phase verzögert. Des Weiteren induziert es den Zelltod und hemmt die Angiogenese, welche für das Tumorstadium von zentraler Bedeutung ist.

Immunmodulatorische Wirkung: Interferon verstärkt die Aktivität der natürlichen Killerzellen, Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten, also der Zellen des Immunsystems. Durch Zerstörung von infizierten und entarteten Zellen wird die körpereigene Abwehr gestärkt und die Antikörperproduktion sowie die Regulation der pro- und antiinflammatorischen Zytokine unterstützen die immunmodulatorische Komponente. Die Antigenmodulation auf den Oberflächen infizierter Zellen in Form verstärkter Expression der MHC-Klasse-1-Moleküle und deren Präsentation an CD8-T-Lymphozyten stimuliert die zytotoxische Abtötung.

Aufgrund des Wirkungsmechanismus ist der Einsatz in Kombination mit einer Impfung, insbesondere von Lebendvakzinen nicht sinnvoll. Zu jeder Impfung sollte eine Pause von zwei Wochen eingehalten werden.

2.3.1 Felines Omega-Interferon

Das in der Studie verwendete rekombinante feline Omega-Interferon (vgl. VIRBAC TIERARZNEIMITTEL GMBH 2003) des Herstellers Virbac®, Carros Cedex, Frankreich, ist für die Kleintiermedizin von besonderem Interesse. Es ist seit Anfang 2002 in Deutschland im Handel und war zunächst nur für die Therapie der Parvovirose bei Hunden zugelassen. Die Umwidmung auf Katzen war ob des Therapienotstandes während der Studie möglich, ist inzwischen aber nicht mehr nötig, da die Zulassung für die Behandlung des FIV und FeLV bei der Katze Mitte 2004 erfolgt ist.

Die Herstellung erfolgte erstmals in Japan. Aus in vitro gezüchteten Lymphosarkom (LSA)-I-Katzenzellen wird das IFN-Gen auf der DNA ausgeschnitten und in das Genom eines Baculovirus inseriert. Mit diesem rekombinanten Insektenvirus wird nun die Seidenraupe infiziert, in ihr vermehrt sich das Virus inklusive der Fremdinformation. Das Gen wird transkribiert, in das Katzenprotein übersetzt und in der

Larve angehäuft (NAKAMURA et al. 1991). Nach chemischer Reinigung erhält man ein Molekül, von dem jede der 193 Aminosäuren bekannt ist. Das Baculovirus/Insektenzellsystem ist für seine besondere Ergiebigkeit bekannt, ein rekombinantes Protein kann in Milligramm-Mengen hergestellt werden (HORZINEK 2004). Die Menge der bei einer Infektion im Tier hergestellten natürlichen Interferone ist nur sehr gering, daher ist es nicht möglich, natürliches, in vivo gewonnenes Interferon für klinische Zwecke zu verwenden (VIRBAC TIERARZNEIMITTEL GMBH 2003).

Gegen Rota-, Corona-, FIP-, Herpes- und Panleukopenieviren zeigt Interferon gute bis sehr gute antivirale Wirkung (GARDEY 2002, TRUYEN et al. 2002), diese beruht auf das Eingreifen des Interferons in die Virusvermehrung. Trotz des felinen Ursprungs ist es gleichermaßen für Hunde wie für Katzen verwendbar. Der Hersteller weist ausdrücklich darauf hin, dass für einen befriedigenden Behandlungserfolg Begleittherapien und Infusionen angeraten sind. Der Einsatz ist nach SCHULTHEISS (2004) auch als Prophylaxe zeitlich vor immunsuppressiven Situationen wie Reisen, Aufenthalte in Tierpensionen und Stress jeder Art möglich.

Im Allgemeinen ist die Verträglichkeit von Omega-Interferon sowohl bei lokaler als auch bei systemischer Verabreichung sehr gut. Möglich sind vereinzelt milde, vorübergehende Beschwerden wie Schwäche, gelegentliches Erbrechen und Fieberschübe drei bis sechs Stunden nach der Injektion, eine leichte Verringerung der Leukozyten, Thrombozyten und Erythrozyten konnte beobachtet werden. Selbst bei zehnfacher Überdosierung wurden nur gelegentlich klinische Symptome wie leichte Hyperthermie, leichte Atemfrequenzerhöhung und geringgradige Schläfrigkeit beobachtet.

Der Hersteller gibt bei Katzen eine Dosierung von 1 ME/kg an, einmal täglich über fünf Tage subkutan zu verabreichen, diese Therapie soll an Tag 14 und 60 wiederholt werden. In schweren Fällen hat sich eine Steigerung bis zu 2,5 ME/kg bei subkutaner/submukosaler Gabe und auch eine individuelle Anpassung der Injektionsfrequenz an den Zustand des Patienten bewährt (MIHALJEVIC 2003). Im Handel sind zwei unterschiedliche Konzentrationen des Wirkstoffs verfügbar: 5 bzw. 10 ME Lyophilisat zum Auflösen in jeweils einem Milliliter isotonischer Kochsalzlösung. Zur submukosalen Gabe ist die höhere Konzentration mit 10 ME/ml aufgrund des geringeren Volumens besser geeignet.

3 Tiere, Material und Methoden

3.1 Tiere

Die Probanden wurden von Tierheimen aus der Region und Privatpersonen zur Verfügung gestellt, dies begründet die inhomogene Zusammenstellung hinsichtlich Alter, Geschlecht, Erkrankungsart und Erkrankungsgrad.

3.1.1 Eignungskriterien

Eingesetzt wurden Hauskatzen der Rassen Europäisch Kurzhaar (EKH), eine Mischlingskatze von EKH mit Europäisch Langhaar (ELH) sowie ein Mischlingskater von EKH mit Maine Coon. Es waren beide Geschlechter im Alter von einem bis zwölf Jahren mit ausgeprägter klinischer Gingivo-Stomatitis vertreten. Die Tiere durften nicht vorbehandelt sein, dies erstreckt sich insbesondere auf Dentalbehandlungen und Kortison- oder Antibiotikagaben, welche nicht innerhalb der letzten vier Wochen vor Studienbeginn stattgefunden haben durften. Interferon sollte zuvor noch nie gegeben worden sein. Impfungen gegen Katzenschnupfen und -seuche, Tollwut und Leukose galten nicht als Vorbehandlung.

Waren diese Bedingungen erfüllt, musste außerdem für wenigstens eine der zu messenden Virusarten ein positiver qualitativer Nachweis durch das Labor des Instituts für Tierhygiene und Öffentliches Veterinärwesen der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig vorliegen.

3.1.2 Ausschlusskriterien

Katzen mit sehr schlechtem Allgemeinbefinden wurden von vornherein ausgeschlossen. Eine alleinige Gingivitis oder Stomatitis nur im bukkalen Bereich war für eine Aufnahme in die Studie nicht ausreichend. Bei der Blutuntersuchung festgestellte Krankheiten der inneren Organe (Leber, Niere, Nebenniere, Pankreas, Schilddrüse) führten zum Ausschluss.

3.1.3 Ausschluss während laufender Studie

Starke Verschlechterung des Allgemeinbefindens, welche eine nicht vorgesehene Medikamentengabe notwendig machten, führten zum Ausschluss. Bei anhaltenden starken Schmerzen, die mit Futterverweigerung und Abmagerung einhergingen, konnte die Euthanasie aus Tierschutzgründen erwogen werden.

An der Studie nahmen elf Katzen teil:

Schröder. Ein männlicher, kastrierter Kater der Rasse EKH, vier Jahre alt, mit einem Gewicht von 4,5kg. Er kam aus einem Zwei-Katzen-Haushalt, befand sich in Privatbesitz und war bisher sowohl im Haus und als auch im Garten gehalten worden. Schröder zeigte eine mittelgradige adulte proliferativ-vesikuläre Gingivitis, Bukkostomatitis und Oropharyngitis, welche erstmals 13 Monate vor Studienbeginn aufgetreten war und mit Appetit- und Gewichtsverlust einherging. 10 Monate zuvor war Zahnstein entfernt und Depot-Kortison systemisch verabreicht worden, seitdem hatte er ca. alle zwei Monate Kortisoninjektionen bekommen, jedoch ohne eine Besserung der Symptomatik zu erreichen.

Sophia. Eine weibliche Katze der Rasse EKH, zwölf Jahre alt, mit einem Gewicht von 3,7kg. Sie stammte aus einem Drei-Katzen-Haushalt, befand sich in Privatbesitz und wurde nur im Garten gehalten. Seit Jahren hatte sie Atopische Dermatitis an beiden Ohrmuscheln. Drei Monate vor Studienbeginn traten erstmals eine mittelgradige adulte proliferativ-vesikuläre Gingivitis, Bukkostomatitis und Oro-pharyngitis auf, welche nicht behandelt worden waren.

Bobby. Ein männlicher, kastrierter Kater der Rasse EKH, neun Jahre alt, mit einem Gewicht von 3,2kg. Er kam von einem Bauernhof mit zwei Katzen und befand sich in Privatbesitz. Eine hochgradige adulte, ulzerative, proliferative Glossitis und Gingivostomatitis bestand schon seit mehreren Jahren, das Tier war bisher nicht behandelt worden.

Peter. Ein männlicher, kastrierter Kater der Rasse EKH, sieben Jahre alt, mit einem Gewicht von 5,0kg. Peter war ein Halbbruder von Bobby und kam vom gleichen Bauernhof. Eine hochgradige adulte, ulzerative, proliferative Glossitis und Gingivostomatitis bestand seit Jahren, das Tier war bisher nicht behandelt worden.

Freddy. Ein männlicher, kastrierter Kater der Rasse EKH, zehn Jahre alt, mit einem Gewicht von 4,2kg. Er stammte aus einem Zwei-Katzen-Haushalt, befand sich in Privatbesitz und wurde in Haus und Garten gehalten. Drei Monate vor Studienbeginn war erstmalig eine geringgradige vesikuläre Gingivitis und Parodontitis aufgetreten. Zwei Monate zuvor war Zahnstein entfernt und Lincomycin systemisch verabreicht worden, ein Monat vor Studienbeginn Kortison und Benzylpenicillin. Trotz dieser Therapie verschlechterte sich das Allgemeinbefinden stetig.

Peterle. Ein männlicher, kastrierter Kater der Rasse EKH, neun Jahre alt, mit einem Gewicht von 3,8kg. Er wurde einzeln gehalten, befand sich in Privatbesitz und hatte Zugang zu Haus und Garten. Seit 6 Monaten war eine geringgradige adulte Gingivo-Stomatitis, Bukkostomatitis und vesikuläre Oropharyngitis aufgefallen, welche mit zunehmender Verweigerung fester Futterbestandteile und Diarrhöe einhergegangen war. Peterle war nicht vorbehandelt worden.

Paula. Eine weibliche, kastrierte Mischlingskatze der Rassen ELH und EKH, sechs Jahre alt, mit einem Gewicht von 2,9kg. Sie stammte aus einem Tierheim und war meist in einer Außenvoliere gehalten worden. Seit mindestens zwei Jahren war eine mittelgradige adulte Gingivo-Stomatitis und Buccostomatitis bekannt gewesen. Paula war nicht vorbehandelt worden.

Wuschel. Ein männlicher, kastrierter Mischlingkater der Rassen Maine Coon und EKH, vier Jahre alt, mit einem Gewicht von 4,7kg. Er stammte aus einem Tierheim und war ausschließlich in einer Mehrkatzen-Innenvoliere gehalten worden. Wuschel hatte hochgradig verfilztes Fell sowie eine mittelgradige adulte ulzerative Gingivo-Stomatitis, dazu generalisierte feline odontoklastische resorptive Läsionen (FORL). Er war bislang nicht behandelt worden.

Maxi. Ein männlicher, kastrierter Kater der Rasse EKH, ein Jahr alt, mit einem Gewicht von 2,7kg. Er stammte aus einem Tierheim und war ausschließlich in einer Mehrkatzen-Innenvoliere gehalten worden. Maxi zeigte eine geringgradige adulte Gingivitis und Oropharyngitis im Bereich des Arcus palatoglossus. Seit der Geburt hatte er Katzenschnupfen und leicht ataktisches Gangbild, wässrige Diarrhöe hatte

er seit drei Wochen gezeigt. Bisher war er symptomatisch mit Antibiotika und Roborantien therapiert worden.

Leila. Eine weibliche, kastrierte Katze der Rasse EKH, drei Jahre alt, mit einem Gewicht von 4,4kg. Sie stammte aus einem Tierheim und war ausschließlich in einer Mehrkatzen-Innenvoliere gehalten worden. Leila zeigte eine mittelgradige adulte Gingivo-Stomatitis, generalisierte FORL sowie eine Iridozyklitis und Luxatio lentis rechts. Bisher war sie nicht behandelt worden.

Streuner. Ein männlicher, kastrierter Kater der Rasse EKH, zwei Jahre alt, mit einem Gewicht von 6,0kg. Er stammte aus einem Drei-Katzen-Haushalt, befand sich in Privatbesitz und war in Haus und Garten gehalten worden. Streuner zeigte eine geringgradige adulte Gingivo-Stomatitis, Bukkostomatitis und Oropharyngitis am Arcus palatoglossus. Des Weiteren war er von Geburt an taub. Er war bislang nicht behandelt worden.

3.1.2 Haltungsbedingungen während der Studie

Die Studie dauerte zwölf Wochen. In dieser Zeit wurden die Katzen in einem separaten, hellen, ruhigen Raum in Einzelboxen gehalten. Die Boxen waren übereinander angeordnet, bei den gegenüberliegenden Boxen wurde ein Abstand von 1,5 m gewahrt. Die Grundfläche der Boxen variierte von 3000 cm² bis 4800 cm². Die Tiere hatten Sicht- aber keinen Körperkontakt. Zwei Mal täglich durften sie sich im gesamten Raum unter Aufsicht einzeln frei bewegen. In dieser Zeit wurden die bodennahen Boxen verhängt um Kontaktinfektionen zu vermeiden. Bei schönem Wetter konnte der Freilauf für Katzen mit gutem Allgemeinbefinden in zwei Außenvoliere erfolgen, wobei eine für ausschließliche Calicivirusträger und eine für die Tiere mit gleichzeitiger Calici- und Herpesvirusinfektion reserviert war.

Die äußeren Stressfaktoren wurden minimiert, hierzu trug auch die Betreuung durch immer gleiche Personen bei.

3.1.3 Fütterung

Die Fütterung erfolgte in der Regel zweimal täglich, um 9.00 und 17.00 Uhr. Bei Bedarf konnte um die Mittagszeit und/oder nachts noch eine zusätzliche Mahlzeit

verabreicht werden. Verfüttert wurde in den ersten beiden Wochen Feuchtfutter Royal Canin convalescence support® des Herstellers Royal Canin®, Köln, danach das Feucht- und Trockenfutter Royal Canin® intestinal. Beide Futtersorten wiesen im Allgemeinen eine sehr gute Akzeptanz auf. Bei schlechtem Allgemeinbefinden, Futterverweigerung oder Gewichtsabnahme während der Studie konnte ausschließlich oder ergänzend zur regulären Fütterung Vitaltrunk der Firma CP-Pharma®, Burgdorf, oder anderes Futter eingesetzt werden. Die Menge des Futters war dem Gewicht und dem Gesundheitszustand der Tiere angepasst, die Konsistenz dem Grad der Gingivo-Stomatitis und den individuellen Vorlieben.

3.1.4 Retrospektive Vergleichsgruppe

Schon Jahre vor der Markteinführung des felinen Omega-Interferons wurden Katzen mit feliner Gingivo-Stomatitis in der Fachklinik für Klein- und Heimtiere in Ravensburg therapiert. Aus diesem Patientengut wurden fünf Katzen, welche von ihren Besitzern regelmäßig über einen Zeitraum von bis zu vier Jahren zur Behandlung gebracht wurden, zu einer retrospektiven Vergleichsgruppe herangezogen.

Um einen Vergleich zwischen der Wirksamkeit der bis dato (und von vielen niedergelassenen Tierärzten bis heute) eingesetzten Behandlungsmethoden und der in dieser Studie durchgeführten Drei-Säulen-Therapie (Dentalbehandlung – Interferon – Begleittherapie) ziehen zu können, wurden klinische Symptome, Dentaltherapie und Begleittherapie der Katzen tabellarisch gelistet und die Behandlungserfolge dokumentiert.

Die Therapien waren uneinheitlich angelegt sowie individuell der Stärke und Art der Gingivo-Stomatitis angepasst, weshalb kein direkter Vergleich der Tiere untereinander oder mit den Katzen der Studiengruppe möglich war. Gemeinsam waren den Patienten die Dentalbehandlung mit multiplen Zahnextraktionen und der systemische und lokale Einsatz von Antibiotika, Prednisolon und Hormonen (Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat).

Tabelle 4: Symptome und Therapien der retrospektiven Vergleichsgruppe, entnommen der Patientenkartei der TFK Ravensburg

Datum	Klinik	Dental- therapie	Begleittherapie
Emil: *1998, männlich-kastriert, EKH, Freigänger, Mehrkatzenhaushalt, FIV-pos.			
05/2001	Adulte proliferativ-ulzerative Gingivo-Stomatitis, Staphylococcus felis/epidermidis, Conjunctivitis, Rhinitis, Leukozytose, Globulinämie	6 Zähne extrahiert, Gingivektomie, Wurzelatomisierung	Kastration, antibiotische Abdeckung
03/2002	Lymphoplasmazelluläre Gingivo-Stomatitis, Schmerz, Anorexie	6 Zähne extrahiert	Depot-Prednisolon subgingival, antibiotische Abdeckung über 1 Wo, Megestrolacetat oral 2mg/2x pro Woche
04/2002	Lokale Rötung, gesteigerte Gingivitis und Faucitis		Megestrolacetat oral 5mg/2x pro Woche
05/2002	Rhinitis purulenta		Megestrolacetat oral 5mg/3x pro Woche, Amoxicillin
07/2002	Rhinitis und Conjunctivitis purulenta		Immunstimulans, Antibiose lokal und systemisch
07/2002	Leichte Besserung der Rhinitis und Conjunctivitis purulenta	Verschlechterung der Oropharyngitis und marginalen Gingivitis	erstmalig Omega-Interferon

Blacky: *1996, männlich-kastriert, EKH, Freigänger

06/2002	Adulte proliferativ-ulzerative Gingivo-Stomatitis, Hypersalivation, Globulinämie	8 Zähne extrahiert	Depot-Prednisolon subgingival, antibiotische Abdeckung, Megestrolacetat oral 4mg/alle 2 Tage über 2 Wo, dann ausschleichend
07/2002		4 Zähne und verbliebene Wurzeln extrahiert	erstmalig Omega-Interferon

Muckele: *1993, männlich-kastriert, EKH, Freigänger, Mehrkatzenhaushalt, FIV-pos.

1998	Starke, blutige Hypersalivation	Multiple Zahn- extraktionen	Depot-Prednisolon lokal, Prednisolon systemisch, Megestrolacetat systemisch und oral, Antibiose
1998	Lymphoplasmazelluläre Gingivostomatitis, Schmerz, Anorexie	Multiple Zahn- extraktionen	Medroxyprogesteron- acetat systemisch, später tägl. Megestrolacetat und Prednisolon, monatlich Depot-Prednisolon lokal und Progesteronacetat systemisch.
1999 2000	Mehrfach Tracheobronchitis Endoparasitosen, Bronchopneumonie, chronischer Husten		Immunstimulans, Antibiose, stationäre Aufnahme
06/2000	Rezidiv chronische Stomatitis, Splenomegalie, Rhinitis, Endoparasitose, Bisswunde mit Abszessbildung		
2001	Hypersalivation, Oropharyngitis, Gingivitis, Rhinitis purulenta, Endoparasitose, Abszess nach Bissverletzung		
06/2002	Proliferative Gingivo- Stomatitis, Oropharyngitis, schlechtes Allgemein- befinden, Gewichtsverlust, Leukozytose, Globulinämie		erstmalig Omega- Interferon

Mauzi: *1994, weiblich-kastriert, EKH, Freigänger, Mehrkatzenhaushalt

11/2000	Chronische adulte lymphoplasmazelluläre Gingivo-Stomatitis, sero- purulente Rhinitis, Leukozytose, Globulinämie	2 Zähne extrahiert	Medroxyprogesteron- acetat oral, Prednisolon systemisch und Depot- Prednisolon lokal, später Prednisolon und Megestrolacetat oral
01/2001	Allgemeinbefinden besser aber Rezidiv Stomatitis nach Reduktion der Kortisongabe		
04/2001	Rhinitis purulenta, keine Bakterien nachweisbar		
06/2001	Pyometra, postoperativ Bronchopneumonie		Ovarhysterektomie, Antibiose

08/2001	Erneutes Aufflammen der Stomatitis		Megestrolacetat
10/2001	Pododermatitis		
11/2001	Erneutes Aufflammen der Stomatitis	6 Zähne extrahiert	Antibiose> Allergische Reaktion> Prednisolon/Megestrolacetat systemisch
03/2002	Erneutes Aufflammen der Stomatitis		Prednisolon/Megestrolacetat systemisch/oral
06/2002	Stabilisation der Oropharyngitis durch kontinuierliche Hormontherapie		
08/2002	Erneutes Aufflammen der Oropharyngitis		erstmalig Omega-Interferon

Flora: *1994, weiblich-kastriert, EKH, Freigänger, Mehrkatzenhaushalt, FIV-pos

Ab1998	Adulte hyperreaktive Gingivo-Stomatitis, Rhinitis purulenta, Globulinämie		
2001	Akute Nephritis, Anämie, Globulinämie, Stomatitis		symptomatische Therapie: Antibiose, Infusionen
06/2002	Generalisierte FORL, Gingivo-Stomatitis	5 Zähne extrahiert	erstmalig Omega-Interferon, Antibiose, Infusion, 1x Meloxicam

3.2 Methoden

3.2.1 Behandlung

3.2.1.1 Dentalbehandlung

Die Dentalbehandlung erfolgte an Tag 0 der Studie unter kombinierter Injektionsnarkose mit Domitor® (Medetomidinhydrochlorid, Dosierung 0,05mg/kg KGW) des Herstellers Pfizer®, Karlsruhe, und Ketamin 10%® (Ketamin, Dosierung 10mg/kg KGW) des Herstellers CP-Pharma®, Burgdorf. Zunächst wurden Ober- und Unterkiefer nach Sondierung einzeln digital geröntgt, die eigentliche Behandlung wurde anhand der ausgewerteten Aufnahmen und der Befunderhebung durch die Sondierung durchgeführt. Die gesamte Zahnsanierung beinhaltete Scaling, Curettage, Wurzelglättung, Gingivoplastik/Gingivektomie, Knochenkamm-begradigung und die Extraktion erkrankter Wurzeln und Zähne. In welchem Umfang diese Behandlungen durchgeführt werden mussten, war individuell verschieden. Zum Schluss wurden die verbliebenen, gesunden Zähne poliert.

3.2.1.2 Interferongaben

Die erste Interferongabe erfolgte an Tag 0 unter Medetomidin/Ketaminnarkose lokal an den am stärksten entzündeten Stellen im Katzenmaul. 1ME/kg KGW wurden submukosal als Depots von 0,1 bis 0,3ml (1 bzw. 3 ME) gesetzt. Die Anzahl der Depots variierte von zwei bis sieben, abhängig von der Verbreitung der Veränderungen.

Diese Art der Interferonverabreichung wurde an den Tagen 14, 28, 42 und 84 bei gleicher Dosierung unter Medetomidin/Ketaminnarkose wiederholt, wobei allerdings die Anzahl der Depots variieren konnte.

Ab Tag 56 erfolgte eine systemische Fünf-Tages-Therapie, d.h. das Interferon wurde bei gleichbleibender Dosierung an den Tagen 56, 58, 60, 62 und 64 subkutan verabreicht.

3.2.1.3 Antibiose

Eine erste antibiotische Behandlung konnte schon vor Tag 0 durchgeführt werden, gegebenenfalls nach Antibiotogramm, falls der Allgemeinzustand des Tieres dies erforderte.

An Tag 0 erfolgte während der Narkose grundsätzlich die antibiotische Abdeckung mit Veracin compositum® (Benzylpenicillin 120mg/ml /Streptomycin 258mg/ml, Dosierung 0,1ml/kg KGW) des Herstellers Albrecht®, Aulendorf. Je nach Fressverhalten des Tieres erfolgte die weitere Antibiotikagabe oral durch Cleorobe®-Kapseln (Clindamycinhydrochlorid, Dosierung 6mg/kg KGW 2x tägl.) des Herstellers Pharmacia®, Erlangen, an den Tagen 2-9 oder parenteral durch Lincomycin 200®-Injektionen (Lincomycin, Dosierung 40mg/kg KGW) des Herstellers Ceva®, Düsseldorf, an den Tagen 2-7.

Auch nach dieser Zeit waren Antibiotikagaben möglich, wenn es aufgrund des Zustandes des Tieres angeraten war.

3.2.1.4 Sonstige begleitende Therapien/Behandlungen

Bei Begleiterkrankungen der Tiere konnten auch andere Medikamente eingesetzt werden, wenn dies zur Verbesserung des Allgemeinzustandes notwendig war. Grundsätzlich nicht verwendet werden durften Kortikosteroide jeder Art ebenso wie die früher bei der Therapie feline Gingivo-Stomatitis gerne verwendeten Hormone, insbesondere Megestrolacetat.

3.2.2 Dokumentation

3.2.2.1 Standardisierte digitale Fotografie

Während der Narkose wurde an jedem Behandlungstag der Mundhöhlenbereich der Katzen nach einem standardisierten Schema digital fotografiert. Im Normalfall wurden 6 Makroaufnahmen in folgender Reihenfolge gemacht:

1. Mundhöhlenübersicht frontal bei maximal geöffnetem Maul
2. Linke bukkale Zahnansicht mit Gingiva
3. Rechte linguale Mundschleimhaut bis Oropharynxbereich
4. Rechte bukkale Zahnansicht mit Gingiva

5. Linke linguale Mundschleimhaut bis Oropharynxbereich
6. Die individuelle Besonderheit jeder Katze (hier evt. mehr Fotos)

Die Fotografien dienen zur begleitenden Dokumentation der Abheilungsfortschritte.

3.2.2.2 Grafische Dokumentation

Die veränderten Stellen im Katzenmaul wurden alle 14 Tage auf den im Folgenden dargestellten Karten mit einer Konturlinie versehen, so dass die Veränderungen der erkrankten Stellen verfolgt werden konnten. Dies erleichterte auch die Bestimmung der Größe der Läsionen.

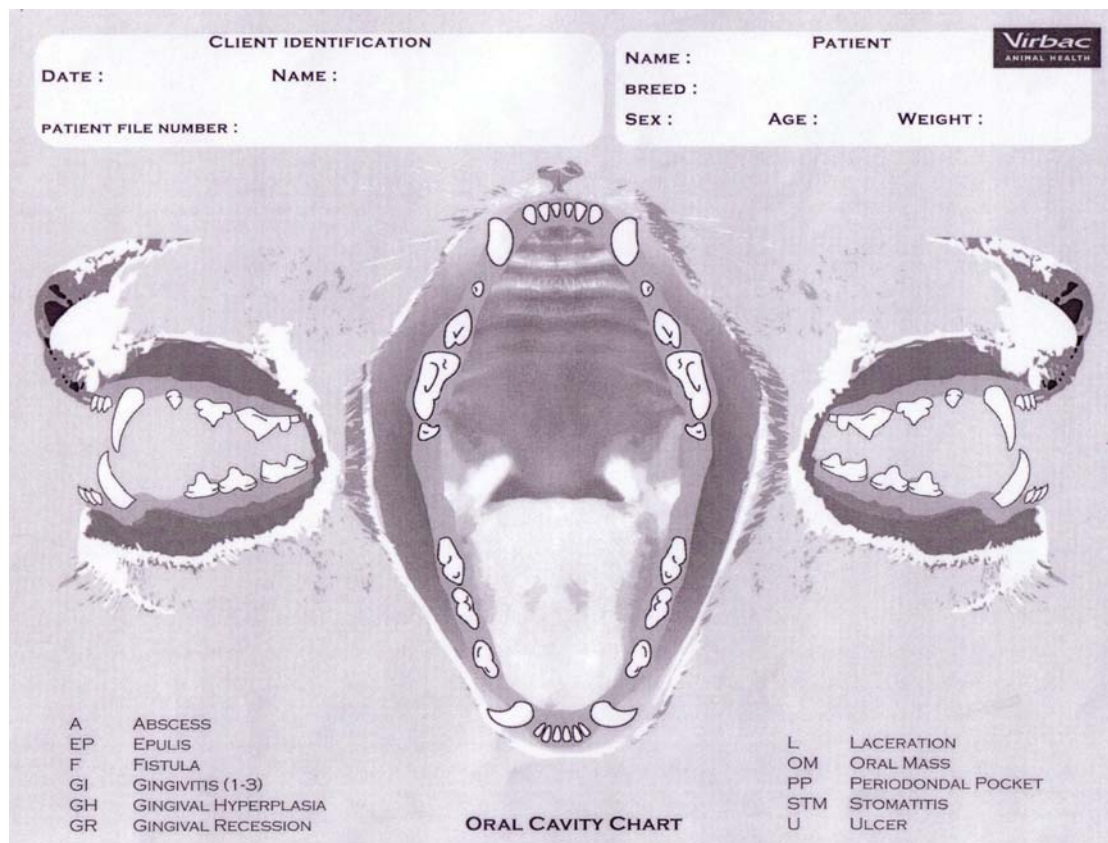


Abbildung 10: Oral cavity chart (COPYRIGHT BY VIRBAC®)

3.2.3 Laboruntersuchungen

Sämtliche Laboruntersuchungen wurden durch das Institut für Tierhygiene und Öffentliches Veterinärwesen der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig unter der Leitung von Dr. med. vet. S. Wilhelm durchgeführt.

3.2.3.1 Virusnachweis qualitativ/quantitativ

Alle Proben wurden spätestens zwei Tage nach der Entnahme untersucht. Die Biopsien konnten im RNA/ater™ RNA Stabilisation Reagent im RNA/ater™ Tissue-Protect Tube (beides Hersteller Qiagen®, Hilden) bei -80°C auch länger gelagert werden.

3.2.3.1.1 Tupferproben

An den Tagen 0, 14, 28, 42 und 84 wurden unter Narkose Abstriche zur qualitativen Calici- und Herpesvirusbestimmung genommen. Mit dem Cytobrush wurden der Arcus palatoglossus und die entzündeten Gebiete mehrmals abgefahren, so dass sich im Bürstchen Zellmaterial und Speichel sammelte. Der Cytobrush wurde in verschraubbaren Tupferröhrchen mit Medium (MICRO TEST™ M4-RT des Herstellers Laboklin®, Bad Kissingen) gelagert. Aus diesem Medium wurden im Labor 800µl aufbereitet.

400µl wurden auf Eis gelagert und durch Ultraschallbehandlung (UP 200S) bei 100% Leistung wurden die Zellen mechanisch zerstört. Das Medium wurde durch ein Sieb mit Maschenbreite 200µm filtriert, danach wurden 0,5ml auf eine CRFK-Zellkultur (Candell-Reese-Feline-Kidney) gegeben, welche ca. $1-2 \times 10^5$ Zellen/ml bei einem Volumen von 7ml enthielt. Nach sechs bis sieben Tagen wurde unter dem Mikroskop auf zytopathische Effekte (CPE) hin untersucht. Die restlichen 400µl wurden durch Aufreinigung nach dem Buccal Swab Spin Protocol® des Herstellers Qiagen®, Hilden, zur PCR vorbereitet.

3.2.3.1.2 EDTA-Blut

In Narkose wurden 2ml Blut zum Nachweis des FeLV und des FIV mittels PCR in ein EDTA-Röhrchen entnommen. Die Aufreinigung erfolgte mit dem Quiamp® DNA Blood Mini Kit des Herstellers Qiagen®, Hilden, Deutschland nach dessen Protokoll.

3.2.3.1.3 Biopsien

Die Biopsien dienten zur quantitativen Virusbestimmung des FCV, falls der Nachweis im Cytobrush oder EDTA-Blut positiv gewesen war. Die Entnahme erfolgte in der Narkose an den Tagen 0 und 84, jedoch wurden die Proben bei -80°C gelagert, bis

das Ergebnis der qualitativen Bestimmung vorlag und nur die Proben der virus-positiven Tiere wurden danach weiter untersucht.

An den am stärksten entzündeten Stellen wurde ein mindestens 0,3x0,3x0,3 aber maximal 0,5x0,5x2,0 cm großes Stück Mundschleimhaut mit Hilfe von Schere, Skalpell und Pinzette entnommen und sofort in das Medium RNA/later™ RNA Stabilisation Reagent im RNA/later™ TissueProtect Tube (beides Hersteller Qiagen®, Hilden, Deutschland) gegeben. Das Volumenverhältnis von Medium zu Probe durfte 10:1 nicht unterschreiten. Die Biopsie wurde mit dem RNeasy Tissue Kit® nach dem RNeasy Protocol for Animal Tissues® (beides Hersteller Qiagen®, Hilden, Deutschland) zur PCR aufgereinigt.

3.2.3.1.4 PCR (Polymerase Chain Reaction)

Die PCR dient dem Nachweis von Nukleinsäuren (DNA und RNA) aus organischem Material durch die Amplifizierung eines vorhandenen Genoms. DNA kann direkt vervielfältigt werden, RNA muss zunächst in cDNA transkribiert werden.

Die denaturierte DNA wird mit einer DNA-Polymerase und zwei Primern inkubiert, welche die Synthese komplementärer Stränge einleiten. Als Primer werden Oligonukleotide ausgewählt, welche dem 5'- bzw. 3'-terminalen Ende des zu amplifizierenden DNA-Segmentes entsprechen. Bei der Inkubation werden zunächst die beiden Stränge der Duplex-DNA durch Hitzedenaturierung getrennt, während der Abkühlung die in hohem molekularem Überschuss zugegebenen Primer an die komplementären DNA-Stränge angelagert und schließlich die fehlenden Anteile der Stränge durch eine hitzestabile DNA-Polymerase (meist des thermophilen Bakteriums *Thermus aquaticus*) synthetisiert. Zur Vervollständigung des DNA-Stranges enthält das Reaktionsgemisch noch die vier Nucleotidtriphosphate dATP, dGTP, dCTP und dTTP. Nun liegen zwei doppelsträngige DNA-Moleküle vor, welche durch Erhitzung wiederum getrennt werden. Die Amplifizierung durch Denaturierung, Hybridisierung und Polymerisation wird über kontrollierte Variation der Inkubationstemperatur 25 bis 40 Mal wiederholt, so kann die gesuchte Sequenz mit großer Spezifität exponentiell vermehrt werden. Dies ist selbst dann möglich, wenn man nur von einer einzigen Gen-Kopie ausgeht. (MODROW et al. 2003)

Durch die Primer ist die Spezifität der gesuchten Regionen gesichert, das heißt, dass die für das jeweilige nachzuweisende Virus spezifischen Zielsequenzen nicht zuvor

aus der Doppelhelix isoliert werden müssen. Der Nachweis der vermehrten Genomabschnitte geschieht über die Elektrophorese. Im elektrischen Feld des Agarosegels erfolgt die Auftrennung der gebildeten Fragmente anhand ihrer Basenlänge, dies ergibt ein für die gesuchte DNA spezifisches Muster, welches Referenzmustern gegenübergestellt wird.

Ein Nachteil der PCR ist ihre hohe Empfindlichkeit, da schon ein einziges DNA-Molekül amplifiziert werden kann, genügen geringste Kontaminationen für ein falsch-positives Ergebnis. Das Mitführen einer Negativkontrolle ist deshalb notwendig (VOET 1994).

Eine neuere Form des quantitativen Nukleinsäuren-Nachweises ist durch Real-Time-PCR-Formate möglich geworden. Hierbei wird die Entstehung der PCR-Produkte während der Amplifikation über Änderungen der Fluoreszenz gemessen.

Beim System des TaqMan Assay wird dem Amplifizierungsansatz eine definierte Menge einzelsträngiger Sonden zugegeben, welche komplementär zu den amplifizierten Sequenzbereichen sind. An ihrem 5'-Ende tragen sie eine fluoreszierende Gruppe, am 3'-Ende eine Gruppe, welche die Fluoreszenz unterdrückt. Liegen in der Probe Virusgenome vor, so wird die Sonde durch die Restriktionsendonukleasen zerschnitten. Die beiden Gruppen werden räumlich getrennt, das Quenching wird aufgehoben und die Fluoreszenz der 6-Carboxyfluorescein-Verbindung am 5'-Ende kann gemessen werden. Sie ist umso stärker, je mehr Nukleinsäure sich im Ausgangsmaterial befindet.

Eine andere, einfacher durchzuführende Methode bedient sich der Zugabe von SYBR-Green, einem Farbstoff, der in die doppelsträngigen PCR-Produkte eingebaut wird und durch seine Fluoreszenz gemessen werden kann.

3.2.4 Untersuchungen im Maulbereich

Sämtliche nachfolgenden Parameter wurden an den Tagen 0, 14, 28, 42, 56, 70 und 84 von der Autorin bewertet und in Formblättern dokumentiert. Die Auswahl der Parameter sowie deren Definition waren von Virbac S.A.®, Carros Cedex, Frankreich, vorgegeben. Die Einteilung erfolgte in Graden, diese variierten jedoch bei den einzelnen Punkten.

3.2.4.1 Faucitis

Die Faucitis wurde mit zwei Parametern beurteilt, hierbei handelte es sich zum einen um die Stärke der Entzündung und zum anderen um die Größe der Fläche, welche sie einnahm. Die Einteilung der Stärke erfolgte von 0 bis 4, wobei jeweils die rechte und linke Seite einzeln gewertet wurden:

0: Keine Läsion

1: Leichte Entzündung, weder Ulzeration noch Proliferation, keine Blutung, weder spontan noch auf leichten Druck.

2: Mittelgradige Entzündung, weder Ulzeration noch Proliferation, keine Blutung, weder spontan noch auf leichten Druck.

3: Starke Entzündung, möglicherweise ulzerativ-proliferative Läsionen, Blutung nicht spontan, aber bei leichtem Druck.

4: Starke Entzündung, möglicherweise ulzerativ-proliferative Läsionen, spontane Blutung.

Die Größe der Fläche wurde von 0-6 eingeteilt, wobei 0 keine Läsion bedeutete und 1-6 für die ansteigende Flächengröße stand: 1 (von 0 bis 0,5cm²), 2 (von 0,5 bis 1,0cm²), 3 (von 1,0 bis 2,0cm²), 4 (von 2,0 bis 3,0cm²), 5 (von 3,0 bis 4,0cm²), 6 (mehr als 4,0cm²).

3.2.4.2 Gingivitis und Buccostomatitis

Die Einteilung entspricht derer bei der Faucitis, allerdings wurden die rechte und linke Seite nicht getrennt bewertet, sondern ein Gesamtgrad zwischen 0 und 3 vergeben.

3.2.4.3 Art der Veränderung

Hier standen die Zahlen nicht für eine Zunahme sondern für die Art der Oberflächenbeschaffenheit der Maulschleimhaut:

0 (glatt), 1 (vesikulär), 2 (ulzerativ), 3 (proliferativ), 4 (narbig).

3.2.5 Allgemeinbefinden und Symptome der FGS

3.2.5.1 Rektaltemperatur und Gewicht

Jedes Tier wurde an allen sieben Untersuchungstagen und gegebenenfalls auch in der Zwischenzeit gewogen. Die Körperinnentemperatur wurde vor Eintritt der Narkose gemessen.

3.2.5.2 Allgemeinzustand

Die Einteilung erfolgte anhand des äußeren Erscheinungsbildes in die Grade 0-3:

- 0: Normale, gesunde Katze
- 1: Leichte bis mittelgradige Änderung des Allgemeinzustandes
- 2: Auffällige Änderung des Allgemeinzustandes
- 3: Ernstlich erkrankte Katze, sinnfällige Schwäche

3.2.5.3 Schmerzen beim Öffnen des Mauls

Anhand der Reaktion des Tieres beim Versuch, bei der Untersuchung das Maul manuell zu öffnen, wurde hier in die Grade 0-3 eingeteilt:

- 0: Keine Abwehrreaktion
- 1: Leichte Abwehrreaktion
- 2: Starke Abwehrreaktion
- 3: Drohen und Beißen

3.2.5.4 Halitosis und/oder zäher Speichel

Diese Untersuchung erfolgte in Narkose, gegebenenfalls mit Hilfe eines Tupferstäbchens:

- 0: Normaler Atem/normaler Speichel
- 1: Leichter Mundgeruch und/oder leicht verdickter Speichel
- 2: Starker Mundgeruch und/oder stark verdickter Speichel

3.2.5.5 Lymphknoten

Die submandibulären Lymphknoten wurden vergleichend und absolut beurteilt:

- 0: Normal
- 1: Leichte Vergrößerung
- 2: Starke Vergrößerung

3.2.6 Untersuchung des Verhaltens

Die hier dargestellten Werte ergaben sich alle aus den täglichen Beobachtungen an den Katzen, welche schriftlich genau dokumentiert wurden. Die Beurteilung erfolgte an den jeweiligen Untersuchungstagen, und bezog sich auf den Zeitraum zum vorherigen Untersuchungstag, bzw. zum Tag der Einstellung (bei der ersten Untersuchung).

3.2.6.1 Appetit

Im Vergleich zu einer gesunden Katze korrespondierenden Typs:

- 0: Normal
- 1: Leichte Verringerung (die Katze nahm mehr als 50% der normalen Futtermenge auf)
- 2: Starke Verringerung (die Katze nahm weniger als 50% der normalen Futtermenge auf)
- 3: Anorexie

3.2.6.2 Schmerzen bei Futteraufnahme oder Gähnen

- 0: Keine Schmerzreaktion
- 1: Vorsichtiges Fressen
- 2: Stöhnen beim Fressen und Gähnen
- 3: Schreien beim Fressen und Gähnen, Futter wird fallengelassen, Aggressivität

3.2.6.3 Hypersalivation

Bezog sich nur auf die Menge des Speichels, nicht auf die Konsistenz (s.o.).

- 0: Nicht vorhanden
- 1: Leicht
- 2: Mittelgradig
- 3: Stark

3.2.6.4 Aktivität (Spieltrieb, Interesse an der Umwelt, Bewegungsfreude)

Während der Freilaufphasen wurden die Katzen zum Spielen animiert, ihr Interesse an den Bezugspersonen und dem Geschehen vor dem Fenster wurde beobachtet.

- 0: Normal
- 1: Leichte bis mittelgradige Verringerung
- 2: Starke Verringerung
- 3: Keine Aktivität

3.2.6.5 Putztrieb

Beurteilung der Intensität und Häufigkeit des Putzens, wenn dies nicht beobachtet wurde, Beurteilung gegebenenfalls anhand der Fellbeschaffenheit.

- 0: Normal
- 1: Leichte bis mittelgradige Verringerung
- 2: Starke Verringerung
- 3: Keine Aktivität

3.2.6.6 Zugänglichkeit

Das Sozialverhalten des Tieres den Betreuungspersonen gegenüber.

- 0: aggressiv
- 1: ängstlich
- 2: schüchtern/vorsichtig
- 3: neutral
- 4: kontaktsuchend
- 5: aufdringlich

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der retrospektiven Vergleichsgruppe

Bei keinem der fünf Tiere der Vergleichsgruppe konnte durch den alleinigen Einsatz von Dentaltherapie, Antibiotika, Prednisolon und Hormonen (Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat) eine Heilung erzielt werden. Direkt nach Applikation der Arzneimittel wurde zwar im Allgemeinen eine leichte Verringerung der Symptome beobachtet, welche jedoch nach Absetzen bzw. Gewöhnung an die Dauermedikation wieder dem Ausgangszustand wich.

Emil: Der Kater zeigte die Form der adulten, proliferativ-ulzerativen Gingivo-Stomatitis mit zeitgleich auftretender Rhinitis und Konjunktivitis. Über einen Zeitraum von 14 Monaten wurden 12 Zähne extrahiert, einmalig Prednisolon systemisch verabreicht, Antibiosen nach Bedarf eingesetzt und Megestrolacetat als Dauermedikation in steigender Dosierung verabreicht. Nach dieser Zeit war trotz Therapie eine Verschlechterung der Oropharyngitis und marginalen Gingivitis zu verzeichnen, jedoch trat eine leichte Besserung der Konjunktivitis und Rhinitis ein.

Blacky: Er zeigte die adulte Form der proliferativ-ulzerative Gingivo-Stomatitis mit Hypersalivation. Innerhalb von zwei Monaten wurden 12 Zähne extrahiert, einmalig Depot-Prednisolon lokal injiziert und Megestrolacetat als Dauermedikation verabreicht. Eine antibiotische Abdeckung bestand über den ganzen Zeitraum. Nach diesen zwei Monaten war keinerlei Änderung des Status quo erreicht worden.

Muckele: Dieser Kater zeigte eine lymphoplasmazelluläre Gingivo-Stomatitis und zugleich eine starke, blutige Hypersalivation. Zu der vier Jahre andauernden Therapie zählten multiple Zahnextraktionen, mehrfache lokale Depot-Prednisolon-Injektionen und Megestrolacetat sowohl systemisch als auch oral als Dauertherapie. Antibiose und Immunstimulans wurden nach Bedarf verabreicht. Nach diesem Zeitraum war das Allgemeinbefinden unverändert reduziert, das Tier hatte kontinuierlich an Gewicht verloren und zeigte nunmehr eine proliferative Gingivo-Stomatitis und Oropharyngitis.

Mauzi: Diese Katze zeigte von Anbeginn eine chronische adulte lymphoplasmazelluläre Gingivo-Stomatitis mit seropurulenter Rhinitis. In den zwei Jahren der Therapie wurden 8 Zähne extrahiert, Megestrolacetat und Prednisolon mehrfach lokal und systemisch, auch als Dauermedikation verabreicht. Dennoch kam es regelmäßig zu einem Wiederaufflammen der Stomatitis/Oropharyngitis.

Flora: Sie zeigte eine adulte hyperreaktive Gingivo-Stomatitis mit einer Rhinitis purulenta und wurde über vier Jahre therapiert. In dieser Zeit wurden 5 Zähne extrahiert und symptomatische Therapien mit Antibiosen, Infusionen und einmalig Meloxicam durchgeführt. Am Ende des Therapiezeitraumes zeigte die Katze zusätzlich zur Gingivo-Stomatitis eine generalisierte FORL.

4.2 Lokale Viruslast vor und nach Abschluss der Studie

4.2.1 Felines Calicivirus

Das feline Calicivirus konnte qualitativ aus dem Rachenabstrich (Cytobrush) bei zehn der elf Tiere wenigstens einmal im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraums nachgewiesen werden, doch nur bei zwei Tieren gelang der Nachweis an allen fünf Messtagen. Vier Tiere wurden je viermal positiv getestet, zwei Tiere dreimal, ein Tier zweimal und ein Tier einmal. Es ist keinerlei zu- oder abnehmende Tendenz erkennbar.

Die quantitative Bestimmung der lokalen Viruslast erfolgte am ersten und letzten Tag der Versuchsreihe (Tag 0 und Tag 84) aus den Biopsien der am stärksten entzündeten Stellen der Maulmukosa. Die am ersten Tag ermittelte Viruslast wurde gleich eins und die am letzten Tag gemessene in Relation dazu gesetzt. Auch hier ist keine Tendenz erkennbar, die Veränderungen der Viruslast variieren zwischen +6,60 und -7,50. Bei drei Katzen (Wuschel, Maxi, Leila) konnte aufgrund der geringen Menge des Probenmaterials keine quantitative Bestimmung vorgenommen werden.

Tabelle 5: Ergebnisse der qualitativen und quantitativen FCV-Nachweise im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraums

FCV-Nachweise	Qualitativ (Abstrich)					Quantitativ (Biopsie)	
	0	14	28	42	84	0	84
Schröder	+	+	+	+	+	1	+ 1,10
Sophia	+	-	-	+	+	1	+ 6,60
Bobby	+	+	+	-	+	1	- 7,50
Peter	-	+	+	+	+	1	- 4,00
Freddy	-	-	-	-	-	1	+ 4,20
Peterle	+	-	+	+	-	1	+ 0,95
Paula	+	+	+	+	+	1	+0,64
Wuschel	-	+	+	-	-	1	*
Maxi	+	-	+	+	+	1	*
Leila	+	-	-	-	-	1	*
Streuner	-	+	+	+	+	1	+0,30

4.2.2 Felines Herpesvirus

Feline Herpesviren wurden aus dem Cytobrush bei zwei Tieren an Tag 0 und bei einem Tier an Tag 14 nachgewiesen. Eine quantitative Bestimmung konnte allerdings nicht durchgeführt werden, da die Werte bei diesen drei Tieren aufgrund der geringen Menge an Probenmaterial nicht messbar waren.

Tabelle 6: Ergebnisse der qualitativen FHV-Nachweise im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraums

FHV-Nachweise	Qualitativ (Abstrich)				
Tag	0	14	28	42	84
Schröder	-	-	-	-	-
Sophia	-	-	-	-	-
Bobby	-	-	-	-	-
Peter	-	-	-	-	-
Freddy	-	-	-	-	-
Peterle	-	-	-	-	-
Paula	-	-	-	-	-
Wuschel	+	-	-	-	-
Maxi	+	-	-	-	-
Leila	-	+	-	-	-
Streuner	-	-	-	-	-

4.2.3 Felines Leukosevirus (FeLV)

Der qualitative Nachweis des felines Leukosevirus konnte am Tag 0 bei keinem der Tiere erbracht werden, ab Tag 14 wurden zwei der elf Tiere jedoch durchgehend positiv getestet. Zusätzlich zu diesen Ergebnissen wurde im standardmäßig in der Klinik durchgeführten FeLV Snap-Test® des Herstellers Megacor®, Leinfelden-Echterdingen, noch zwei weitere Katzen positiv getestet, hiervon eine an allen drei Testtagen und eine nur an Tag 0.

Eine quantitative Bestimmung der Viruslast wurde nicht vorgenommen, da nur die lokale Veränderung der Viruslast in der Maulhöhle, nicht jedoch jene im zirkulierenden Blut von Interesse war.

Tabelle 7: Ergebnisse der qualitativen FeLV-Nachweise im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraums

FeLV-Nachweise	Qualitativ (EDTA-Blut)					Qualitativ (Schnelltest-Kit)		
Tag	0	14	28	42	84	0	28	84
Schröder	-	-	-	-	-	-	-	-
Sophia	-	-	-	-	-	-	-	-
Bobby	-	-	-	-	-	-	-	-
Peter	-	-	-	-	-	-	-	-
Freddy	-	-	-	-	-	-	-	-
Peterle	-	-	-	-	-	-	-	-
Paula	-	-	-	-	-	-	-	-
Wuschel	-	+	+	+	+	+	+	+
Maxi	-	+	+	+	+	+	+	-
Leila	-	-	-	-	-	+	+	+
Streuner	-	-	-	-	-	+	-	-

4.2.4 Felines Immunodefizienzvirus (FIV)

Das feline Immunodefizienzvirus wurde nur an Tag 0 bei zwei der elf Katzen nachgewiesen.

Zusätzlich zu diesen Ergebnissen wurde im standardmäßig in der Klinik durchgeführten FIV Snap-Test® des Herstellers Megacor®, Leinfelden-Echterdingen, noch drei weitere Katzen an allen drei Messtagen positiv getestet.

Eine quantitative Bestimmung der Viruslast wurde nicht vorgenommen, da nur die lokale Veränderung der Viruslast in der Maulhöhle, nicht jedoch jene im zirkulierenden Blut von Interesse war.

Tabelle 8: Ergebnisse der qualitativen FIV-Nachweise im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraums

FIV-Nachweise	Qualitativ (EDTA-Blut)					Qualitativ (Schnelltest-Kit)		
	0	14	28	42	84	0	28	84
Tag	0	14	28	42	84	0	28	84
Schröder	-	-	-	-	-	+	+	+
Sophia	-	-	-	-	-	-	-	-
Bobby	-	-	-	-	-	+	+	+
Peter	-	-	-	-	-	+	+	+
Freddy	+	-	-	-	-	-	-	-
Peterle	-	-	-	-	-	-	-	-
Paula	-	-	-	-	-	-	-	-
Wuschel	-	-	-	-	-	-	-	-
Maxi	-	-	-	-	-	-	-	-
Leila	-	-	-	-	-	-	-	-
Streuner	+	-	-	-	-	-	-	-

4.3 Klinische Veränderungen im Maulbereich

4.3.1 Fautitis

Bei allen Katzen ging die Fautitis, deren Beurteilung sich aus der Stärke und der Flächengröße der Entzündung zusammensetzt, im Verlauf des Beobachtungszeitraums zurück. Die sinnfälligste Veränderung war zwischen der Initialbehandlung und Tag 14 zu beobachten. Bei allen Katzen bis auf zwei (Bobby, Paula) fand zwischen den Tagen 14 bis 84 eine kontinuierliche Verringerung der Stärke und der Fläche der Entzündung statt. Fünf der elf Tiere wiesen nach 84 Tagen keinerlei Fautitis mehr auf.

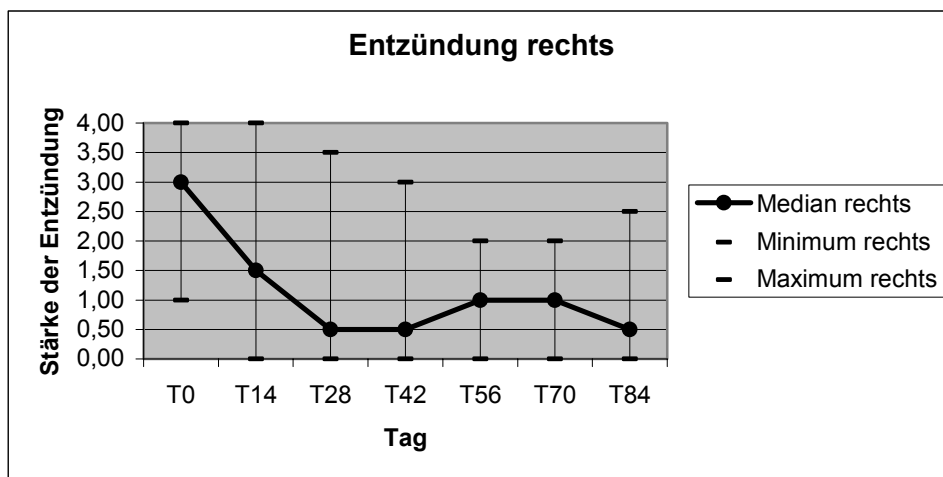


Abbildung 11: Stärke der Entzündung rechts im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraums, Gradeinteilung s. Kapitel 3.2.4.1

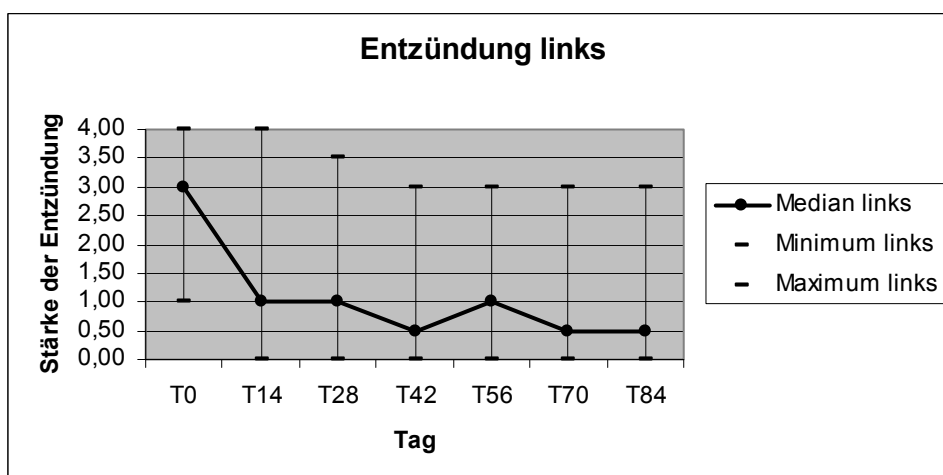


Abbildung 12: Stärke der Entzündung links im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraums, Gradeinteilung s. Kapitel 3.2.4.1

Tabelle 9: Stärke der Entzündung rechts und links im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraums, Gradeinteilung s. Kapitel 3.2.4.1

Tag	T0	T14	T28	T42	T56	T70	T84
Schröder rechts	3	2	2	2	2	1	1
Schröder links	3	2	2	2	2	1	1
Sophia rechts	2	2	2	2	1	1	1
Sophia links	2	2	2	2	2	1	1
Bobby rechts	4	4	4	3	2	2	3
Bobby links	4	4	4	3	2	2	3
Peter rechts	4	4	3	3	2	2	2
Peter links	4	4	3	3	2	2	2
Freddy rechts	1	1	1	1	1	1	0
Freddy links	1	1	1	1	0	0	0
Peterle rechts	4	1	1	1	1	1	0
Peterle links	3	1	1	1	1	1	0
Paula rechts	3	1	1	1	1	1	1
Paula links	3	1	1	3	3	3	3
Wuschel rechts	3	2	2	1	1	1	1
Wuschel links	3	2	2	1	1	1	1
Maxi rechts	1	0	0	0	0	0	0
Maxi links	1	0	0	0	0	0	0
Leila rechts	3	1	1	0	0	0	0
Leila links	3	1	1	0	1	0	0
Streuner rechts	3	2	1	1	1	1	0
Streuner links	3	1	1	1	1	1	0
Mittelwert rechts	2,73	1,59	1,23	1,05	0,91	0,82	0,64
Mittelwert links	2,65	1,50	1,30	1,25	1,10	0,90	0,80
Standardabweichung rechts	0,99	1,26	1,07	1,03	0,67	0,57	0,77
Standardabweichung links	0,96	1,30	1,07	1,16	0,86	0,86	1,03
Median rechts	3,00	1,50	0,50	0,50	1,00	1,00	0,50
Median links	3,00	1,00	1,00	0,50	1,00	0,50	0,50
Minimum rechts	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Minimum links	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Maximum rechts	4,00	4,00	3,50	3,00	2,00	2,00	2,50
Maximum links	4,00	4,00	3,50	3,00	3,00	3,00	3,00

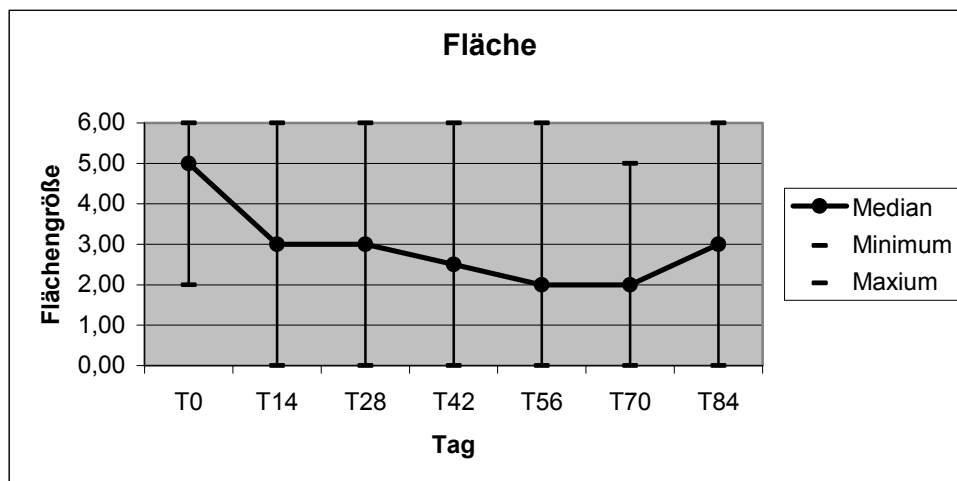


Abbildung 13: Größe der entzündeten Fläche im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraumes, Definition der Flächengrößen s. Kapitel 3.2.4.1

Tabelle 10: Größe der entzündeten Fläche im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraumes, Definition der Flächengrößen s. Kapitel 3.2.4.1

Tag	T0	T14	T28	T42	T56	T70	T84
Schröder	3	3	3	3	3	3	5
Sophia	5	3	5	4	3	3	3
Bobby	6	6	6	6	6	5	6
Peter	6	6	5	6	5	4	5
Freddy	4	1	1	2	1	1	0
Peterle	6	1	1	1	1	1	0
Paula	6	4	4	5	5	5	5
Wuschel	6	4	4	2,5	2	2	2
Maxi	2	0	0	0	0	0	0
Leila	5	3	1	0	1	0	0
Streuner	5	5	2	2	2	2	5
Mittelwert	4,91	3,27	2,91	2,86	2,64	2,36	2,82
Standardabweichung	1,31	1,91	1,93	2,07	1,87	1,72	2,37
Median	5,00	3,00	3,00	2,50	2,00	2,00	3,00
Minimum	2,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Maximum	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	5,00	6,00

4.3.2 Gingivitis und Buccostomatitis

Gingivitis: Alle Katzen wiesen an Tag 0 eine mittel- bis hochgradige Entzündung der zahnnahe Maulmukosa auf. Der steilste Abfall der Entzündungskurve ist zwischen diesem ersten und dem darauf folgenden nächsten Untersuchungstag 14 Tage später zu verzeichnen.

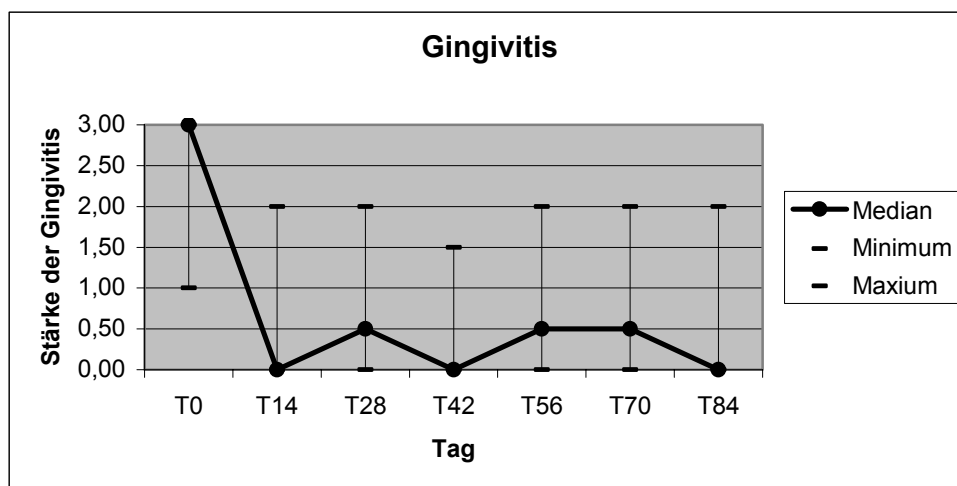


Abbildung 14: Stärke der Gingivitis im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraumes, Gradeinteilung s. Kapitel 3.2.4.2

Tabelle 11: Stärke der Gingivitis im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraumes, Gradeinteilung s. Kapitel 3.2.4.2

Tag	T0	T14	T28	T42	T56	T70	T84
Schröder	2	0	1	0	1	1	0
Sophia	3	2	2	2	2	2	1
Bobby	3	0	0	0	0	0	0
Peter	1	0	0	0	0	0	1
Freddy	3	0	1	0	1	1	0
Peterle	3	0	0	0	1	1	0
Paula	2	0	1	1	1	1	1
Wuschel	2	0	0	0	1	1	0
Maxi	1	1	1	0	1	1	0
Leila	3	1	1	0	1	1	0
Streuner	3	2	1	2	2	2	2
Mittelwert	2,36	0,41	0,50	0,36	0,73	0,73	0,32
Standardabweichung	0,77	0,67	0,56	0,61	0,58	0,58	0,57
Median	3,00	0,00	0,50	0,00	0,50	0,50	0,00
Minimum	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Maximum	3,00	2,00	2,00	1,50	2,00	2,00	2,00

Buccostomatitis: Der Entzündungsmedian der labialen inneren Maulmukosa nahm im Verlauf der ersten vier Wochen von 2,50 auf 0,50 ab und hielt diesen Wert konstant bis auf eine kleine Verschiebung auf 1,00 an Tag 56.

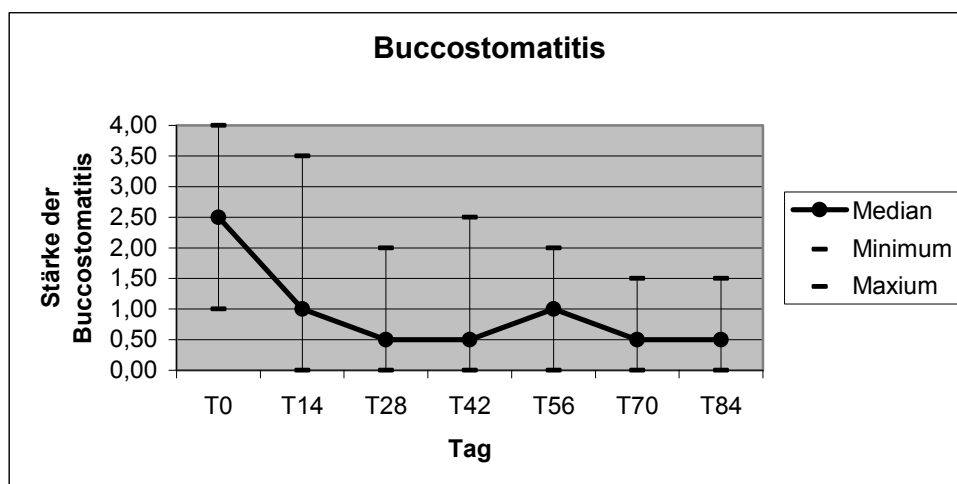


Abbildung 15: Stärke der Buccostomatitis im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraumes, Gradeinteilung s. Kapitel 3.2.4.2

Tabelle 12: Stärke der Buccostomatitis im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraumes, Gradeinteilung s. Kapitel 3.2.4.2

Tag	T0	T14	T28	T42	T56	T70	T84
Schröder	3	2	2	2	2	1	1
Sophia	4	2	2	2	2	2	1
Bobby	4	4	2	3	2	2	2
Peter	1	1	1	1	1	1	1
Freddy	1	0	1	1	1	1	0
Peterle	3	1	1	0	1	1	0
Paula	3	2	2	1	1	1	2
Wuschel	1	1	0	0	1	1	1
Maxi	1	0	0	0	0	0	0
Leila	3	1	1	0	1	0	0
Streuner	2	2	1	1	1	1	0
Mittelwert	2,32	1,23	0,91	0,77	0,91	0,73	0,50
Standardabweichung	1,13	0,99	0,76	0,78	0,56	0,49	0,56
Median	2,50	1,00	0,50	0,50	1,00	0,50	0,50
Minimum	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Maximum	4,00	3,50	2,00	2,50	2,00	1,50	1,50

4.3.3 Art der Veränderung

Die Beurteilung der Oberflächenbeschaffenheit der Maulmukosa erfolgte analog der Beschreibung in Kap. 3.2.4.3. Die Zahlen beschreiben nicht die Stärke der Veränderung, sondern stehen jeweils für eine der pathologisch-entzündlichen Formen. Die nachfolgenden Zahlen beziehen sich auf die 77 durchgeführten Untersuchungen an sieben Untersuchungstagen während des gesamten Beobachtungszeitraumes:

Eine glatte, unveränderte Maulmukosa wurde insgesamt bei 17 (22,08%) Untersuchungen festgestellt, vesikuläre Veränderungen bei 49 (63,64%), ulzerative Veränderungen bei 2 (2,60%), proliferative Veränderungen bei 18 (23,38%) und narbige Maulmukosa bei 2 (2,60%) Untersuchungen. Die verschiedenen Formen der Veränderungen traten auch parallel auf, die Kombination vesikulär-proliferativ wurde zehnmal (12,99%) beobachtet, die Kombination vesikulär-ulzerativ einmal (1,30%).

Bei sechs Katzen ist eine Abheilungstendenz, auch unter Narbenbildung, zu erkennen (Sophia, Freddy, Peterle, Wuschel, Maxi, Leila), bei den restlichen fünf Tieren blieben die Veränderungen der Maulmukosa bestehen oder änderten ihre Form, am häufigsten von vesikulär zu proliferativ.

Tabelle 13: Art der Veränderung der Gingivo-Stomatitis im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraumes. 0 (glatt), 1 (vesikulär), 2 (ulzerativ), 3 (proliferativ), 4 (narbig).

Tag	T0	T14	T28	T42	T56	T70	T84
Schröder	1	1	1	1	1	1	1; 3
Sophia	1	1	1	1	1	1	0
Bobby	2	1	1	3	1; 3	1	3
Peter	1; 3	1; 3	1; 3	3	3	3	3
Freddy	1	1	1	0	1	1	4
Peterle	1; 3	1; 2	0	0	0	1	4
Paula	1; 3	1; 3	1	1; 3	1; 3	3	3
Wuschel	1	1	1	1	1	0	0
Maxi	1	0	0	0	0	0	0
Leila	1	1	1	0	0	0	0
Streuner	1	1	1	1	1	1	1

4.4 Änderung des Allgemeinbefindens und der Symptome der FGS

4.4.1 Rektaltemperatur und Gewicht

Bis auf einen Kater mit durchgehend erhöhter Temperatur (Maxi) wurde bei keinem der Tiere im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraumes Febris (T über 39,0 °C) festgestellt.

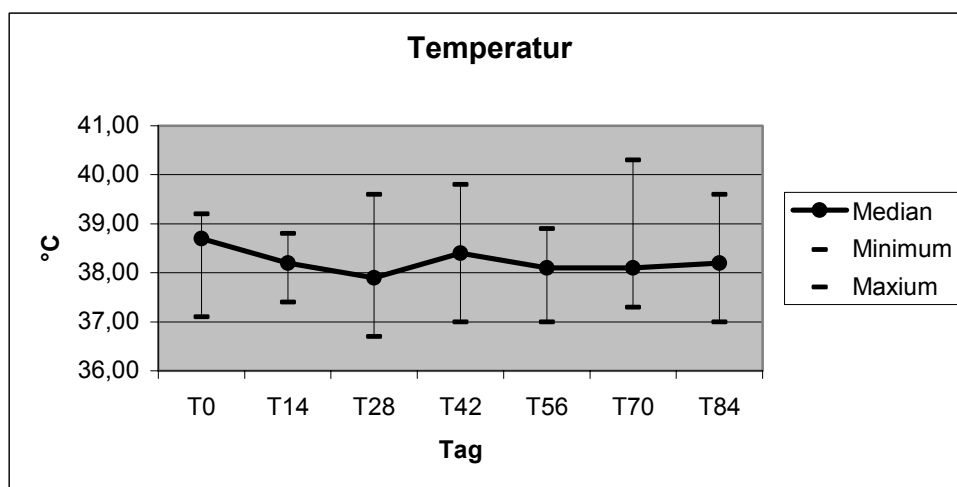


Abbildung 16: Temperatur im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraumes

Tabelle 14: Rektaltemperaturen aller Katzen in °C im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraumes

Tag	T0	T14	T28	T42	T56	T70	T84
Schröder	38,7	37,4	36,7	38,1	37,0	38,4	38,2
Sophia	37,1	37,4	37,6	38,1	37,8	37,3	37,7
Bobby	38,9	38,7	37,9	37,0	37,8	38,1	37,0
Peter	38,7	38,3	38,7	38,7	38,5	38,1	38,4
Freddy	38,8	38,2	38,6	39,0	38,4	38,4	38,8
Peterle	38,5	38,2	37,8	37,9	37,7	37,4	37,9
Paula	38,3	38,0	38,8	38,4	38,1	38,8	38,7
Wuschel	39,0	38,8	38,7	38,4	38,6	37,6	38,8
Maxi	39,1	38,5	39,6	39,8	38,9	40,3	39,6
Leila	38,6	37,6	37,8	37,8	37,6	37,9	38,1
Streuner	37,7	37,7	37,8	38,5	38,3	38,4	38,2
Mittelwert	38,51	38,07	38,18	38,34	38,06	38,25	38,31
Standardabweichung	0,59	0,47	0,75	0,68	0,52	0,79	0,65
Median	38,70	38,20	37,90	38,40	38,10	38,10	38,20
Minimum	37,10	37,40	36,70	37,00	37,00	37,30	37,00
Maximum	39,10	38,80	39,60	39,80	38,90	40,30	39,60

Die Gewichtsentwicklung der einzelnen Tiere unterschied sich erheblich von einander, eine Zunahme um 1,7kg war ebenso vertreten wie eine Gewichtsreduktion um 0,7kg.

Eine ad-libitum-Fütterung wurde nur in den ersten zwei Wochen durchgeführt, ab der dritten Woche erfolgte eine restriktive Fütterung bei allen normalgewichtigen Katzen. Die sichtlich untergewichtigen Tiere wurden über den gesamten Zeitraum ad libitum gefüttert (Schröder, Bobby, Maxi).

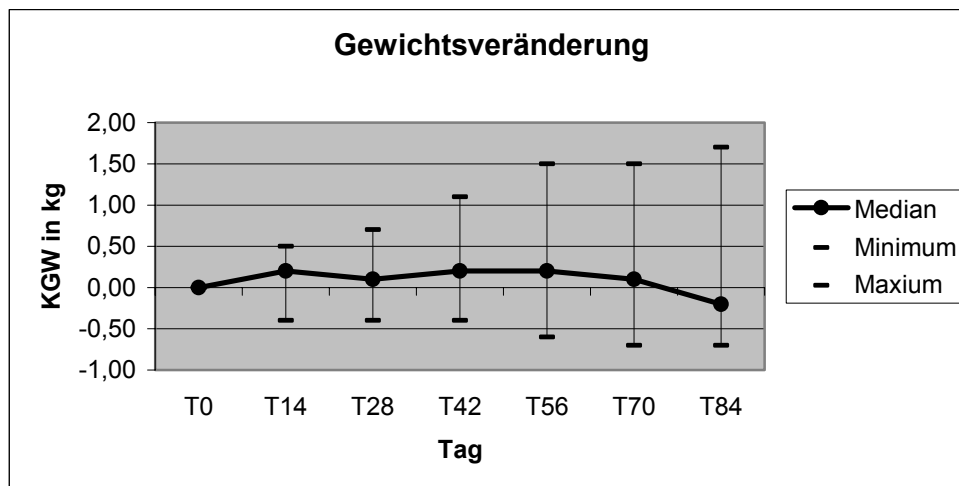


Abbildung 17: Gewichtsentwicklung aller Katzen im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraums

Tabelle 15: Gewichtsveränderungen: Zu- und Abnahme des KGW aller Katzen im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraumes in kg

Tag	T0	T14	T28	T42	T56	T70	T84
Schröder	0,0	-0,4	-0,4	-0,4	-0,6	-0,7	-0,6
Sophia	0,0	-0,2	-0,1	-0,2	-0,2	-0,6	-0,3
Bobby	0,0	0,3	0,1	-0,1	-0,2	0,0	-0,7
Peter	0,0	-0,1	-0,1	0,1	0,1	0,1	-0,4
Freddy	0,0	0,2	0,1	0,2	0,2	-0,2	-0,2
Peterle	0,0	0,5	0,7	1,1	1,5	1,5	1,7
Paula	0,0	0,0	0,1	0,2	0,0	0,1	-0,2
Wuschel	0,0	0,3	0,6	0,7	1,0	1,2	1,2
Maxi	0,0	0,3	0,7	0,7	0,7	0,5	0,1
Leila	0,0	0,0	0,6	0,4	0,5	0,3	0,6
Streuner	0,0	0,2	0,4	0,3	0,5	0,6	0,8
Mittelwert	0,00	0,10	0,25	0,27	0,32	0,25	0,18
Standardabweichung	0,00	0,25	0,36	0,42	0,57	0,65	0,75
Median	0,00	0,20	0,10	0,20	0,20	0,10	-0,20
Minimum	0,00	-0,40	-0,40	-0,40	-0,60	-0,70	-0,70
Maximum	0,00	0,50	0,70	1,10	1,50	1,50	1,70

Tabelle 16: Gewichtsverlauf: absolutes KGW aller Katzen in kg im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraumes

Tag	T0	T14	T28	T42	T56	T70	T84
Schröder	4,5	4,1	4,1	4,1	3,9	3,8	3,9
Sophia	3,7	3,5	3,6	3,5	3,5	3,1	3,4
Bobby	3,2	3,5	3,3	3,1	3,0	3,2	2,5
Peter	5,0	4,9	4,9	5,1	5,1	5,1	4,6
Freddy	4,2	4,4	4,3	4,4	4,4	4,0	4,0
Peterle	4,0	4,5	4,7	5,1	5,5	5,5	5,7
Paula	2,9	2,9	3,0	3,1	2,9	3,0	2,7
Wuschel	4,7	5,0	5,3	5,4	5,7	5,9	5,9
Maxi	2,7	3,0	3,4	3,4	3,4	3,2	2,8
Leila	4,4	4,4	5,0	4,8	4,9	4,7	5,0
Streuner	6,0	6,2	6,4	6,3	6,5	6,6	6,8
Mittelwert	4,12	4,22	4,36	4,39	4,44	4,37	4,30
Standardabweichung	0,93	0,93	0,97	1,00	1,14	1,20	1,36
Median	4,20	4,40	4,30	4,40	4,40	4,00	4,00
Minimum	2,70	2,90	3,00	3,10	2,90	3,00	2,50
Maximum	6,00	6,20	6,40	6,30	6,50	6,60	6,80

4.4.2 Allgemeinbefinden

Das Allgemeinbefinden wurde anhand der in Kap. 3.2.5.2 beschriebenen Kriterien bestimmt. Eine kontinuierliche Besserung war bei allen Katzen zu verzeichnen. Die Einschränkung des Allgemeinbefindens nahm von $1,75 \pm 0,86$ an Tag 0 auf $0,18 \pm 0,44$ an Tag 84 ab.

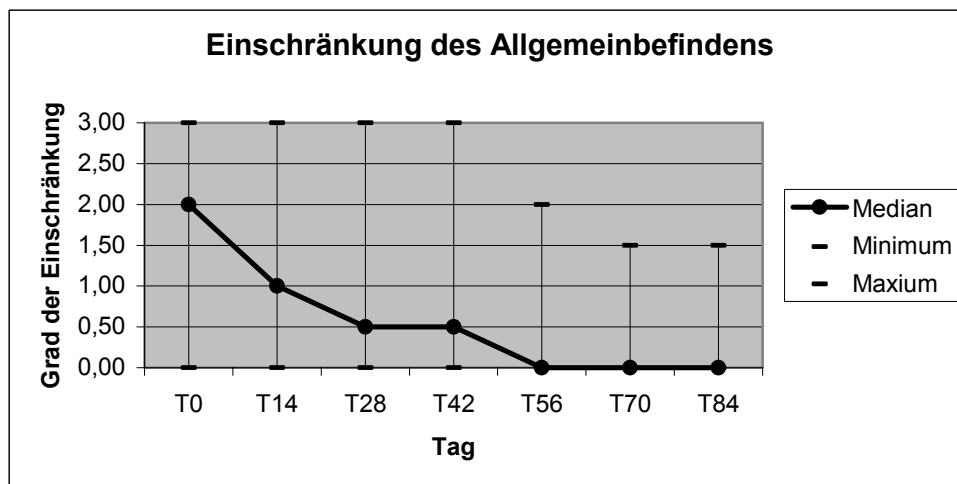


Abbildung 18: Grad der Einschränkung des Allgemeinbefindens im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraums, Gradeinteilung s. Kapitel 3.2.5.2

Tabelle 17: Grad der Einschränkung des Allgemeinbefindens im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraums, Gradeinteilung s. Kapitel 3.2.5.2

Tag	T0	T14	T28	T42	T56	T70	T84
Schröder	1	1	1	1	1	1	0
Sophia	2	1	1	1	0	0	0
Bobby	3	3	3	3	2	2	2
Peter	1	0	0	0	0	0	0
Freddy	0	0	0	0	0	0	0
Peterle	2	1	1	1	0	0	0
Paula	2	1	1	1	0	0	0
Wuschel	3	3	2	1	1	1	1
Maxi	2	1	1	1	0	0	0
Leila	2	1	1	1	0	0	0
Streuner	1	0	0	0	0	0	0
Mittelwert	1,73	1,05	0,82	0,68	0,27	0,23	0,18
Standardabweichung	0,86	0,92	0,89	0,81	0,58	0,45	0,44
Median	2,00	1,00	0,50	0,50	0,00	0,00	0,00
Minimum	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Maximum	3,00	3,00	3,00	3,00	2,00	1,50	1,50

4.4.3 Schmerzen bei der Maulöffnung

Der Schmerzgrad beim Versuch der manuellen Maulöffnung wurde anhand der Kriterien in Kap. 3.2.5.3 bestimmt. Ab Tag 28 reagierten nur noch vier Tiere auf diese Manipulation kontinuierlich mit Abwehrbewegungen (Schröder, Sophia, Bobby, Paula) während es zu Beginn noch zehn der elf Tiere waren.

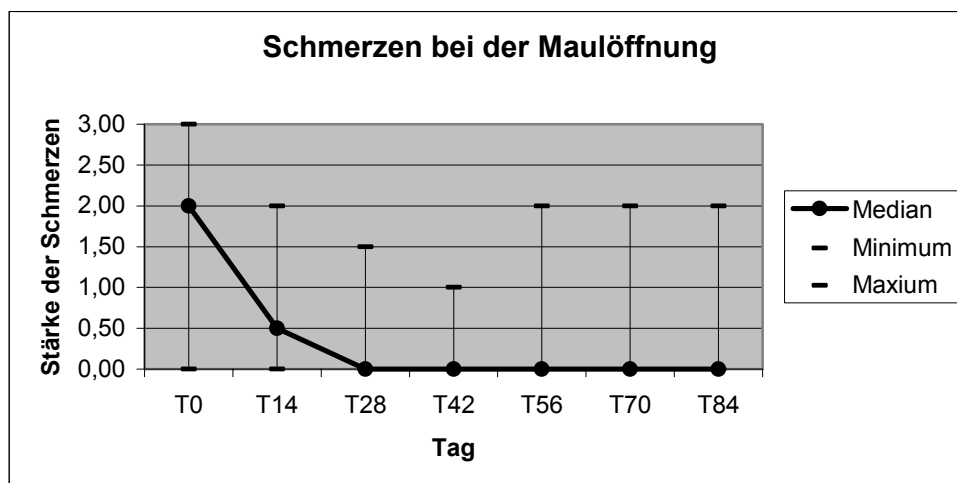


Abbildung 19: Stärke der Schmerzen bei manueller Maulöffnung im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraumes, Gradeinteilung s. Kapitel 3.2.5.3

Tabelle 18: Stärke der Schmerzen bei manueller Maulöffnung im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraumes, Gradeinteilung s. Kapitel 3.2.5.3

Tag	T0	T14	T28	T42	T56	T70	T84
Schröder	2	2	2	1	2	2	1
Sophia	3	2	2	1	1	1	1
Bobby	2	2	1	0	1	1	0
Peter	1	0	0	0	0	0	0
Freddy	1	0	0	0	0	0	0
Peterle	0	0	0	0	0	0	0
Paula	3	2	1	1	1	1	2
Wuschel	2	1	0	0	0	0	0
Maxi	2	1	0	0	0	0	0
Leila	2	0	0	0	0	0	0
Streuner	2	0	0	0	0	0	0
Mittelwert	1,77	0,82	0,41	0,27	0,36	0,41	0,32
Standardabweichung	0,84	0,91	0,60	0,45	0,61	0,60	0,61
Median	2,00	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Minimum	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Maximum	3,00	2,00	1,50	1,00	2,00	2,00	2,00

4.4.4 Halitosis und/oder zäher Speichel

Der Grad des Halitosis ging mit der Menge des zähen Speichels einher. Auch hier war der größte Abfall zwischen Tag 0 und Tag 14 zu beobachten, ab Tag 28 manifestierte sich der Median des Halitosisgrades und der Menge des zähen Speichels beim Skalenpunkt von 0,5, mit einer einmaligen Verbesserung auf 0 an Tag 70.

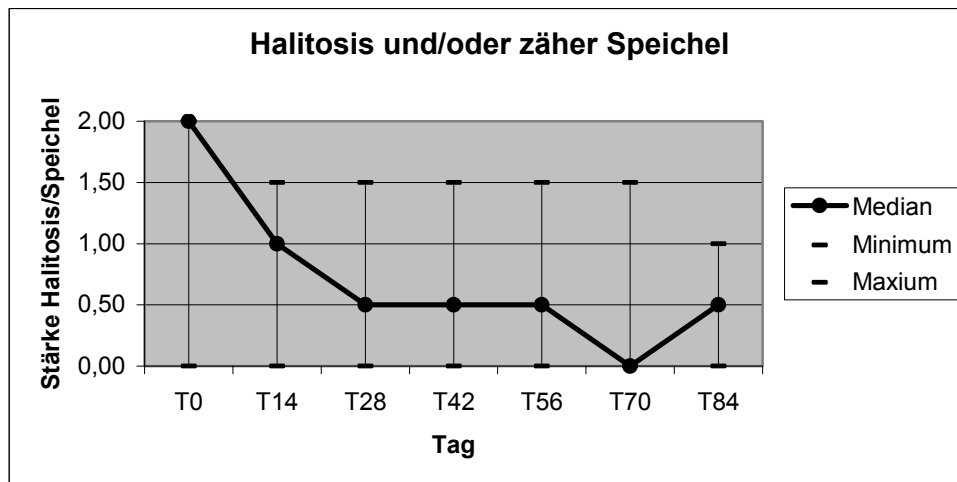


Abbildung 20: Stärke des Halitosis/zähen Speichels im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraumes, Gradeinteilung s. Kapitel 3.2.5.4

Tabelle 19: Stärke des Halitosis/zähen Speichels im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraumes, Gradeinteilung s. Kapitel 3.2.5.4

Tag	T0	T14	T28	T42	T56	T70	T84
Schröder	1	2	1	1	1	0	1
Sophia	2	2	0	1	0	0	1
Bobby	2	2	2	2	2	2	1
Peter	1	1	1	1	1	1	1
Freddy	0	0	1	1	1	0	0
Peterle	2	1	0	0	0	0	0
Paula	2	1	1	1	1	0	1
Wuschel	2	1	1	1	1	1	1
Maxi	1	1	1	1	0	0	0
Leila	2	1	1	1	0	0	0
Streuner	1	0	0	0	1	0	0
Mittelwert	1,41	0,86	0,55	0,55	0,41	0,23	0,32
Standardabweichung	0,70	0,53	0,45	0,40	0,42	0,45	0,32
Median	2,00	1,00	0,50	0,50	0,50	0,00	0,50
Minimum	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Maximum	2,00	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,00

4.4.5 Lymphknoten

Zu Beginn fiel auf, dass bei allen Katzen beide Mandibularlymphknoten vergrößert waren, bei 2 Tieren (Schröder, Sophia), der Rechte in stärkerem Maß als der Linke. Ein komplettes Abschwellen auf physiologische Größe konnte nur bei drei Tieren beobachtet werden (Schröder, Freddy, Peterle), bei allen anderen Katzen blieb die Vergrößerung bis Tag 84, der Median pendelte sich zwischen 0,5 und 1,0 ein.

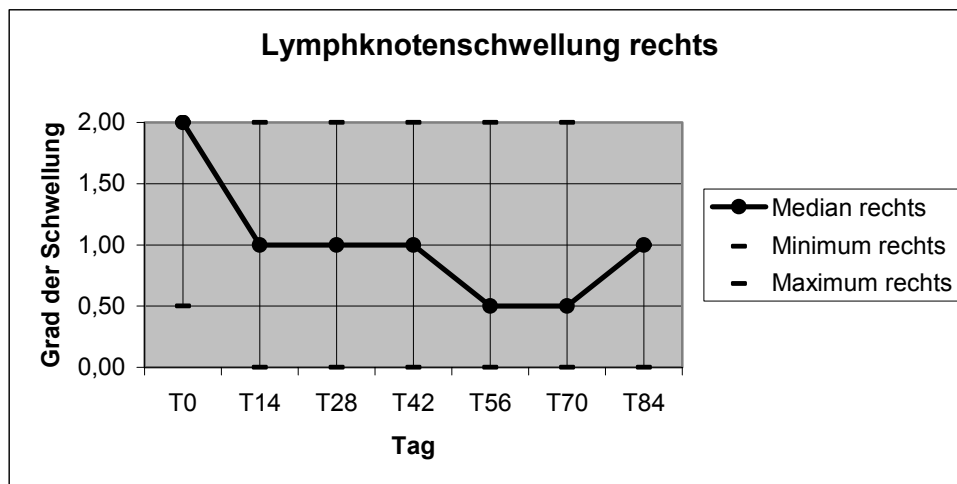


Abbildung 21: Grad der Mandibularlymphknotenschwellung rechts im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraumes, Gradeinteilung s. Kapitel 3.2.5.5

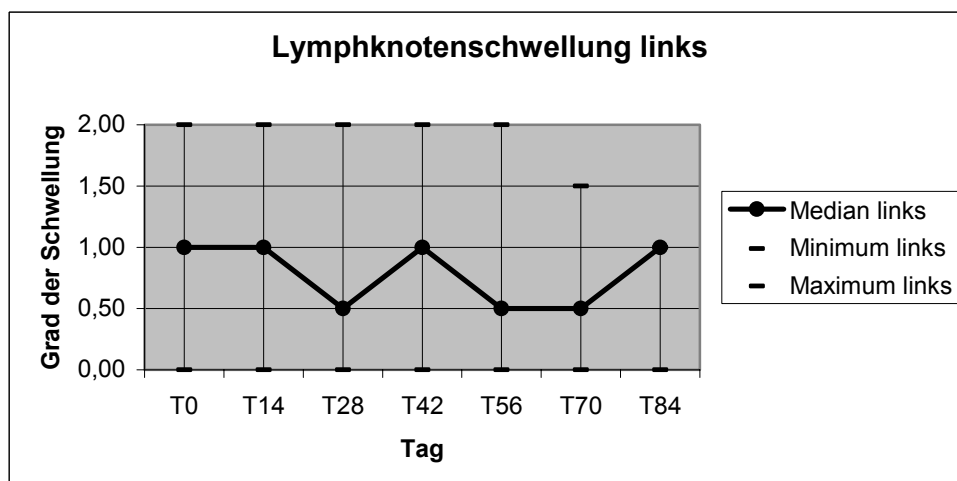


Abbildung 22: Grad der Mandibularlymphknotenschwellung links im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraumes, Gradeinteilung s. Kapitel 3.2.5.5

Tabelle 20: Grad der Mandibularlymphknotenschwellung rechts und links im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraumes, Gradeinteilung s. Kapitel 3.2.5.5

Tag	T0	T14	T28	T42	T56	T70	T84
Schröder rechts	1	1	1	1	1	0	0
Schröder links	0	0	1	1	1	0	0
Sophia rechts	2	2	1	1	1	1	1
Sophia links	0	1	1	1	1	1	1
Bobby rechts	2	2	2	2	2	2	1
Bobby links	2	2	2	2	2	2	1
Peter rechts	2	2	1	2	1	1	1
Peter links	2	1	1	1	1	1	1
Freddy rechts	1	0	0	0	0	0	0
Freddy links	1	0	0	0	0	0	0
Peterle rechts	1	1	1	1	0	0	0
Peterle links	1	1	1	0	0	0	0
Paula rechts	1	1	0	1	1	0	1
Paula links	1	1	0	1	1	0	1
Wuschel rechts	2	1	1	1	1	1	1
Wuschel links	2	1	1	1	1	1	1
Maxi rechts	2	2	2	2	2	2	1
Maxi links	2	1	1	2	2	2	1
Leila rechts	2	2	1	1	1	1	1
Leila links	2	1	1	1	1	1	1
Streuner rechts	1	1	1	1	0	0	1
Streuner links	1	1	1	1	0	0	1
Mittelwert rechts	1,50	1,14	0,82	0,95	0,73	0,59	0,68
Mittelwert links	1,23	0,77	0,73	0,91	0,68	0,50	0,64
Standardabweichung rechts	0,56	0,53	0,57	0,54	0,69	0,67	0,44
Standardabweichung links	0,78	0,54	0,54	0,56	0,61	0,56	0,43
Median rechts	2,00	1,00	1,00	1,00	0,50	0,50	1,00
Median links	1,00	1,00	0,50	1,00	0,50	0,50	1,00
Minimum rechts	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Minimum links	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Maximum rechts	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	1,00
Maximum links	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	1,50	1,00

4.5 Verhaltensänderungen

4.5.1 Appetit

Die Einschränkung des Appetits, der Hauptvorstellungsgrund seitens der Katzenbesitzer, nahm in Bezug auf die gesamte Gruppe ab dem ersten Behandlungstag ab. Bei neun der elf Tiere war ab Tag 28 keine bzw. nur eine geringgradige (Grad 0-1) Einschränkung zu beobachten, bei einem Kater (Schröder) blieb eine mehr oder weniger ausgeprägte Einschränkung über den gesamten Zeitraum, bei einem Kater (Bobby) trat ab Tag 56 eine Negativentwicklung des Appetits auf.

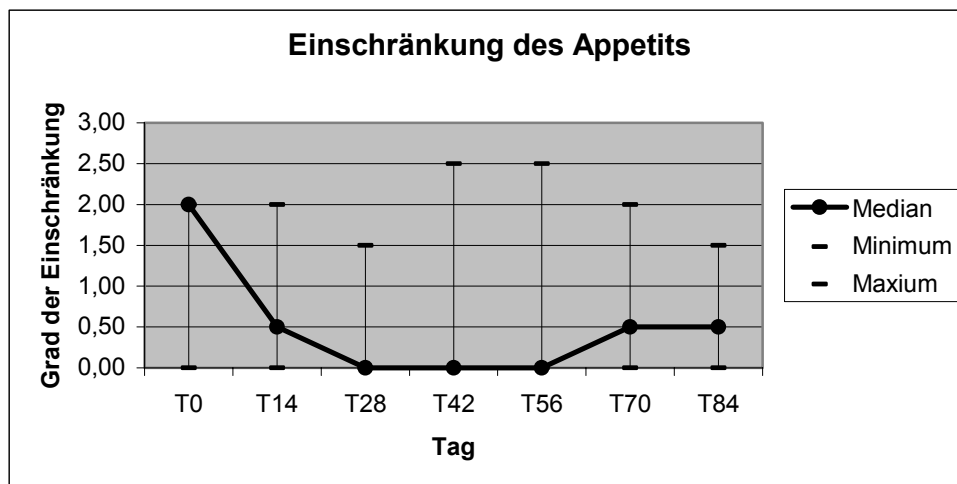


Abbildung 23: Entwicklung der Einschränkung des Appetits im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraumes, Gradeinteilung s. Kapitel 3.2.6.1

Tabelle 21: Grad der Appetiteinschränkung im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraumes, Gradeinteilung s. Kapitel 3.2.6.1

Tag	T0	T14	T28	T42	T56	T70	T84
Schröder	2	2	2	3	3	2	1
Sophia	2	2	2	1	1	1	1
Bobby	0	0	0	0	1	1	2
Peter	0	1	1	0	0	0	1
Freddy	0	0	0	0	0	1	0
Peterle	0	1	0	0	0	1	1
Paula	2	1	1	1	1	1	1
Wuschel	2	0	0	0	0	0	0
Maxi	2	1	0	0	0	1	1
Leila	2	1	1	1	1	0	0
Streuner	0	0	0	0	0	0	0
Mittelwert	1,09	0,68	0,50	0,45	0,45	0,50	0,45
Standardabweichung	1,00	0,65	0,60	0,75	0,72	0,56	0,45
Median	2,00	0,50	0,00	0,00	0,00	0,50	0,50
Minimum	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Maximum	2,00	2,00	1,50	2,50	2,50	2,00	1,50

4.5.2 Schmerzen bei Futteraufnahme oder Gähnen

Der Schmerzgrad bei Futteraufnahme oder Gähnen gemäß Kap. 3.2.6.2 sank von $1,23 \pm 0,89$ auf $0,09 \pm 0,19$. Nur ein Kater (Schröder) zeigte durchgehend Schmerzverhalten.

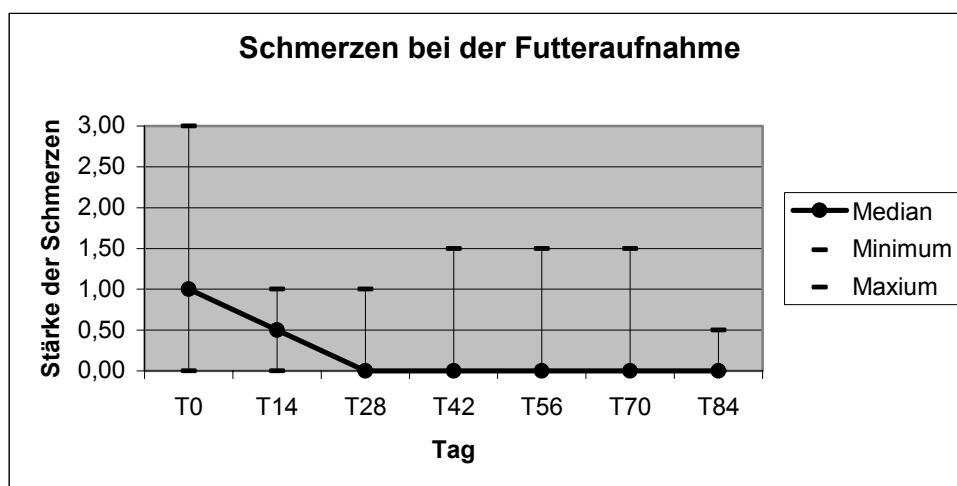


Abbildung 24: Stärke der Schmerzen bei Futteraufnahme/Gähnen im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraumes, Gradeinteilung s. Kapitel 3.2.6.2

Tabelle 22: Grad der Schmerzen bei Futteraufnahme/Gähnen im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraumes, Gradeinteilung s. Kapitel 3.2.6.2

Tag	T0	T14	T28	T42	T56	T70	T84
Schröder	1	1	1	2	2	2	1
Sophia	1	1	1	0	0	0	0
Bobby	1	1	1	1	0	0	0
Peter	1	0	0	0	0	0	0
Freddy	0	0	0	0	0	0	0
Peterle	1	0	0	0	0	0	0
Paula	3	1	1	0	0	1	1
Wuschel	3	1	1	0	0	0	0
Maxi	1	1	0	0	0	0	0
Leila	1	1	0	0	0	0	0
Streuner	1	0	0	0	0	0	0
Mittelwert	1,23	0,55	0,27	0,18	0,14	0,18	0,09
Standardabweichung	0,89	0,45	0,33	0,44	0,43	0,44	0,19
Median	1,00	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Minimum	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Maximum	3,00	1,00	1,00	1,50	1,50	1,50	0,50

4.5.3 Hypersalivation

Der Grad der Hypersalivation, beurteilt in Anlehnung an Kap.3.2.6.3 sank bei allen Tieren im Verlauf des Beobachtungszeitraumes, ab Tag 42 wurde eine verstärkte Speichelproduktion lediglich bei drei Tieren festgestellt. Nur ein Kater zeigte bis zum Ende nach zwischenzeitlicher Besserung wieder mittel- bis hochgradige Hypersalivation.

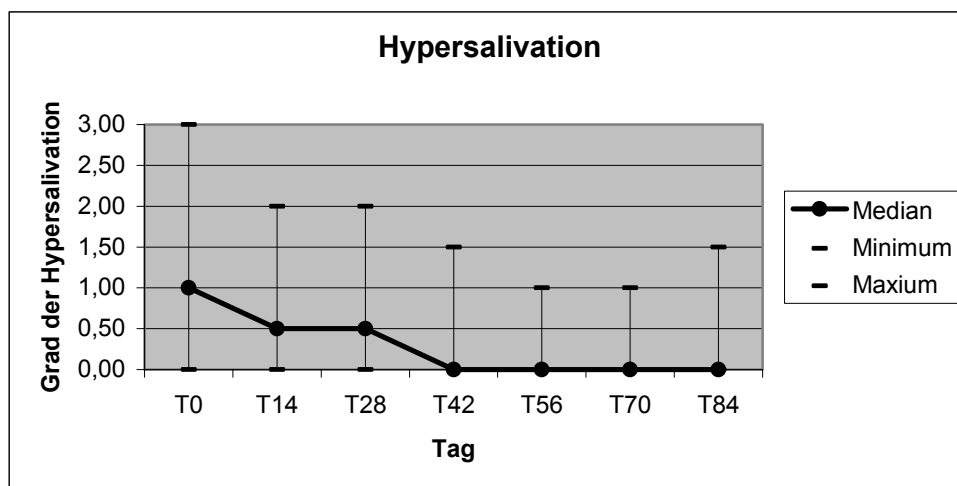


Abbildung 25: Stärke der Hypersalivation im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraumes, Gradeinteilung s. Kapitel 3.2.6.3

Tabelle 23: Stärke der Hypersalivation im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraumes, Gradeinteilung s. Kapitel 3.2.6.3

Tag	T0	T14	T28	T42	T56	T70	T84
Schröder	0	0	0	0	0	0	0
Sophia	1	0	0	0	0	0	0
Bobby	3	2	2	2	1	1	2
Peter	1	0	0	0	0	0	0
Freddy	0	0	0	0	0	0	0
Peterle	1	1	1	0	0	0	0
Paula	3	1	1	0	0	0	1
Wuschel	3	2	1	0	0	0	0
Maxi	1	1	1	1	0	0	0
Leila	2	2	2	2	1	0	0
Streuner	1	0	0	0	0	0	0
Mittelwert	1,45	0,68	0,55	0,36	0,14	0,09	0,18
Standardabweichung	1,08	0,78	0,66	0,61	0,31	0,29	0,44
Median	1,00	0,50	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00
Minimum	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Maximum	3,00	2,00	2,00	1,50	1,00	1,00	1,50

4.5.4 Aktivität (Spieltrieb, Interesse an der Umwelt, Bewegungslust)

Der Grad der Aktivitätsminderung anhand Kap. 3.2.6.4 nahm bei allen Tieren mit Ausnahme eines scheuen Katers (Peter) von Beginn an deutlich ab und war am letzten Tag lediglich bei zwei der elf Tiere nachweisbar.

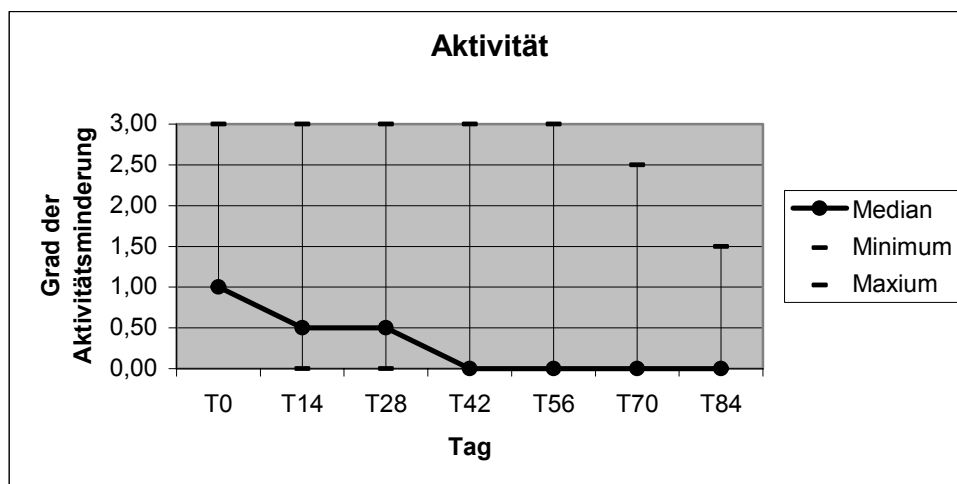


Abbildung 26: Grad der Aktivitätsminderung im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraums, Gradeinteilung s. Kapitel 3.2.6.4

Tabelle 24: Grad der Aktivitätsminderung im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraums, Gradeinteilung s. Kapitel 3.2.6.4

Tag	T0	T14	T28	T42	T56	T70	T84
Schröder	1	1	1	1	1	1	0
Sophia	2	1	0	0	0	0	0
Bobby	2	1	1	1	1	1	1
Peter	3	3	3	3	3	3	2
Freddy	1	0	0	0	0	0	0
Peterle	1	0	1	0	1	1	0
Paula	1	1	0	0	0	0	0
Wuschel	1	1	0	0	0	0	0
Maxi	2	1	0	0	0	0	0
Leila	1	1	1	1	0	0	0
Streuner	1	1	1	1	0	0	0
Mittelwert	1,41	0,82	0,64	0,55	0,50	0,36	0,23
Standardabweichung	0,63	0,78	0,86	0,86	0,88	0,71	0,49
Median	1,00	0,50	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00
Minimum	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Maximum	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	2,50	1,50

4.5.5 Putztrieb

Der zu Beginn bei allen Katzen eingeschränkte Putztrieb verstärkte sich im Lauf des Beobachtungszeitraumes zwar deutlich, wurde jedoch auch an Tag 84 nur bei vier der elf Tiere in arttypischem Ausmaß betrieben. Bei sechs Katzen war eine leichte, bei einem Tier eine mittelgradige Einschränkung zu beobachten.

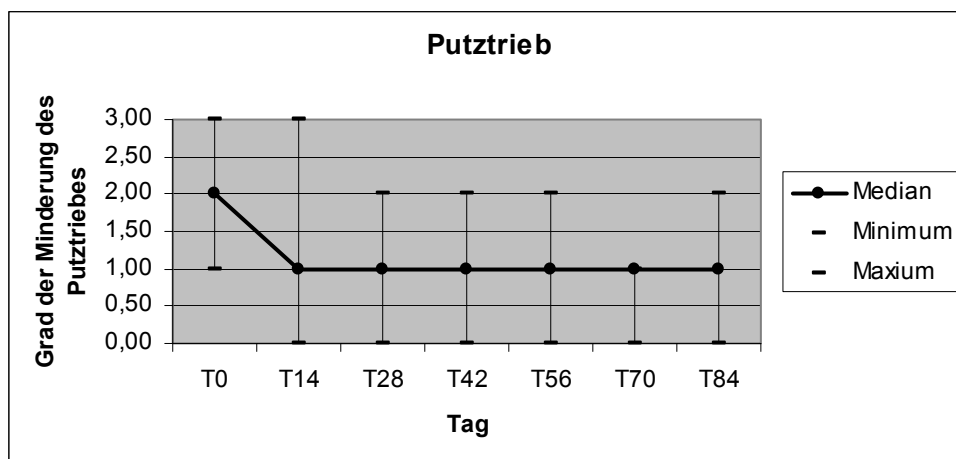


Abbildung 27: Grad der Minderung des Putztriebes im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraums, Gradeinteilung s. Kapitel 3.2.6.5

Tabelle 25: Grad der Minderung des Putztriebes im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraums, Gradeinteilung s. Kapitel 3.2.6.5

Tag	T0	T14	T28	T42	T56	T70	T84
Schröder	3	2	2	2	2	1	1
Sophia	3	0	0	0	0	0	0
Bobby	3	2	2	2	1	1	2
Peter	1	1	1	1	1	1	1
Freddy	1	0	0	0	0	0	0
Peterle	3	2	1	1	1	1	1
Paula	2	1	1	1	1	1	1
Wuschel	3	3	2	1	1	1	1
Maxi	2	1	1	1	1	1	1
Leila	2	1	1	1	1	1	0
Streuner	1	0	0	0	0	0	0
Mittelwert	2,18	1,18	1,00	0,91	0,82	0,73	0,73
Standardabweichung	0,83	0,94	0,74	0,67	0,57	0,45	0,62
Median	2,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Minimum	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Maximum	3,00	3,00	2,00	2,00	2,00	1,00	2,00

4.5.6 Zugänglichkeit

Bei allen Tieren, auch bei dem scheuen Kater Peter, war eine Erhöhung in der Zugänglichkeit auf individualspezifisches Niveau zu beobachten, diese reichte von vorsichtiger Beobachtung bis zu aufdringlicher Kontaktsuche beim Freigang.

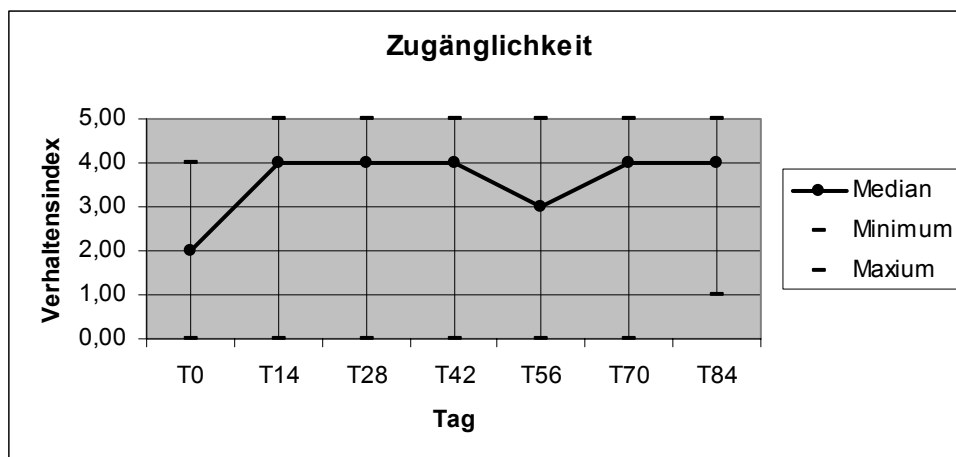


Abbildung 28: Grad der Zugänglichkeit im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraums, Gradeinteilung s. Kapitel 3.2.6.6

Tabelle 26: Grad der Zugänglichkeit im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraums, Gradeinteilung s. Kapitel 3.2.6.6

Tag	T0	T14	T28	T42	T56	T70	T84
Schröder	4	5	5	4	2	4	5
Sophia	2	5	5	5	5	5	5
Bobby	0	5	5	4	5	4	4
Peter	1	0	0	0	0	0	1
Freddy	2	3	3	3	3	3	3
Peterle	3	4	5	5	4	4	4
Paula	1	2	2	2	2	2	2
Wuschel	4	5	5	5	5	5	5
Maxi	2	3	3	3	3	3	3
Leila	1	2	2	3	3	3	3
Streuner	2	4	4	4	4	5	5
Mittelwert	2,00	3,45	3,55	3,45	3,27	3,45	3,64
Standardabweichung	1,21	1,56	1,62	1,44	1,48	1,44	1,30
Median	2,00	4,00	4,00	4,00	3,00	4,00	4,00
Minimum	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00
Maximum	4,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methode

Das Ziel dieser Arbeit war es, die lokale Viruslast bei der feline Gingivo-Stomatitis vor und nach der Kombinationstherapie mit felinem rekombinantem Omega-Interferon zu untersuchen. Zusätzlich wurden die klinischen Veränderungen der Katzen im Beobachtungszeitraum dokumentiert und gewertet.

Die feline Gingivo-Stomatitis ist eine seit Jahrzehnten bekannte, stets als nicht (GASKELL u. GRUFFYDD-JONES 1977) oder nur unzureichend (ANDERSON 2003) therapierbar beschriebene Erkrankung Katzen jeden Alters und jeder Rasse.

Anlässlich der Markteinführung des Omega-Interferons im veterinärmedizinischen Bereich wurde diese Arbeit zur Untersuchung der vom Hersteller angegebenen antiviralen Wirksamkeit durchgeführt. Zu diesem Zweck wurden elf Katzen aus dem Patientengut der Fachklinik für Klein- und Heimtiere in Ravensburg mit hochgradiger Gingivo-Stomatitis ausgewählt, deren Klassifizierung nach WILLIAMS u. ALLER (1991) erfolgte.

Die Tiere wurden über den gesamten Zeitraum inklusive ca. zwei Wochen Vor- und Nachlaufzeit stationär in die Klinik aufgenommen um annähernd gleiche Bedingungen zu schaffen. Die Haltung erfolgte zur Vermeidung von Kontaktinfektionen in Einzelboxen. Verfüttert wurde ausschließlich Futter des Herstellers Royal Canin®, Köln: Intestinal® und Convalescence support® in Anlehnung an die durch THEYSE (2004) nachgewiesene gute Wirksamkeit von Recovery Food bei rekonvaleszenten Katzen.

Die Dentalbehandlung wird von vielen Autoren als Grundvoraussetzung einer erfolgreichen Gingivo-Stomatitis-Therapie gewertet (ANDERSON 2003, CAMY 2003, GOLDSTEIN et al. 1991, GRUFFYDD-JONES 1991, MIHALJEVIC 2003, THEYSE 2004). In der Literatur gibt es keine Angaben zu einer Heilung ohne zuvor erfolgte, gründliche Dentaltherapie. Diese sollte in therapieresistenten Fällen nach ZETNER (2002) die so genannte „full-mouth-extraction“, also das Entfernen sämtlicher Zähne beinhalten. Diese Meinung wird von der Autorin nicht geteilt. Bei der vorliegenden Arbeit wurden nach röntgenologischer Untersuchung selektive Zahnextraktionen vorgenommen, um das Fressverhalten so wenig wie möglich zu beeinflussen. Diese Vorgehensweise erwies sich als vollkommen ausreichend für den Heilungsverlauf.

Das rekombinante Omega-Interferon feliner Herkunft wurde in der vom Hersteller Virbac S.A.®, Carros Cedex, Frankreich, für Katzen angegebenen Dosierung von 1 ME/kg KGW eingesetzt. Die Frequenz und Art der Verabreichung, subkutan oder submukosal, orientierte sich an dem bei MIHALJEVIC (2003, 2005) und ZETNER (2004) bewährten Schema.

Die Notwendigkeit eines Antibiotikaeinsatzes bei der Therapie der feline Gingivostomatitis ist – bei mittlerer bis schwerer Verlaufsform – unbestritten (GRUFFYDD-JONES et al. 1983, GRUFFYDD-JONES 1991), da bakterielle Erreger an der Entstehung nachweislich beteiligt sind (WEST-HYDE u. FLOYD 1995). Nach MISCHKE et al. (1992) erwies sich Clindamycin bei der Gingivitis des Hundes als gut wirksam. Nach BROWN et al. (1990) erreicht Clindamycin bei einer Dosierung von 2x11mg/kg/Tag bei Katzen einen hohen Gewebespiegel und einen Serumspiegel, der viermal höher ist, als die MHK (Minimale Hemmkonzentration) für die am Krankheitsgeschehen beteiligten Anaerobier (BROWN et al. 1989).

Die bei den bisherigen Therapieformen eingesetzten Kortikosteroide und Hormone, hier insbesondere Megestrolacetat, wurden nicht verwendet, um von den Behandlungsergebnissen auf die Wirksamkeit des Interferons rückschließen zu können.

5.2 Diskussion der retrospektiven Vergleichsgruppe

An Stelle einer Kontrollgruppe, welche mit Ausnahme der Interferongabe unter gleichen Bedingungen gehalten und therapiert worden wäre wie diese elf Katzen, wurden Therapiepläne früherer FSG-Patienten der TFK Ravensburg ausgewertet.

Eine eigene Kontrollgruppe konnte aus verschiedenen Gründen nicht realisiert werden: Die Katzen sind Eigentum der TFK-Klientel. Kein Besitzer stimmt der zwölfwöchigen Trennung von seinem Tier samt Unterbringung desselben in Boxen zu, wenn keine realistische Aussicht auf Erfolg besteht, wie dies bei interferonfreier Therapie der Fall ist. Die Finanzierung über die Sponsoren war nur für Katzengruppen mit Interferontherapie gewährleistet.

Ziel der retrospektiven Auswertung der Behandlungsdaten früherer Gingivostomatitis-Patienten war es, einen Vergleich zwischen dem Therapieerfolg ohne und mit Interferoneinsatz zu ziehen. Zum Einsatz kamen neben der Dentaltherapie Antibiotika (Amoxicillin und Penicillin/Streptomycin), Prednisolon und Hormone (Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat). Obwohl intensiv und bis zu einem Zeitraum von vier Jahren therapiert wurden, konnte eine vollständige Heilung ohne die Verwendung von Interferon in keinem Fall erzielt werden. Dies stimmt mit den Studien von MAYR et al. (1990), LOGAN (1997), ANDERSON (2003), GASKELL u. GRUFFYDD-JONES (1977), GRUFFYDD-JONES (1991), WHITE et al. (1992) und HARVEY (1991) überein, welche alle bei unterschiedlichster Medikation und Dentaltherapie zwar eine gelegentliche, geringfügige, vorübergehende Besserung aber in keinem Fall eine vollständige Abheilung beschreiben.

5.3 Diskussion der Hauptversuche

5.3.1 Lokale Viruslast vor und nach Abschluss der Studie

5.3.1.1 Felines Calicivirus

In der Literatur wird davon ausgegangen, dass das FCV zu den hauptverantwortlichen Erregern der FGS gehört. Ein Zusammenhang wurde vielfach nachgewiesen:

Nach THIERY (2005) ist das FCV sowohl mit einer akuten als auch mit einer chronischen Gingivo-Stomatitis assoziiert. Umgekehrt konnten REUBEL et al. (1992) bei 85% der Katzen mit chronischer Stomatitis und bei 100% der Katzen mit chronischer Rachenentzündung FCV isolieren. COGNET et al. (2001) wiesen mittels PCR eine enge Beziehung zwischen der chronischen FGS und FCV nach. HARVEY (1991) konnte FCV im Speichel der an FGS erkrankten Katzen häufig nachweisen, nennt im Gegensatz zu KNOWLES et al. (1989) und LOMMER et al. (2003) jedoch keine genauen Zahlen, letztere konnten mittels Rachenabstrich bei 92% bzw. 88% aller chronisch an FGS erkrankten Katzen FCV nachweisen.

Alle Katzen der vorliegenden Studie zeigten eine mittel- bis hochgradig ausgeprägte Gingivo-Stomatitis, dennoch konnten hier in der Zellkultur lediglich bei sieben der elf Tiere Calicivirus vor der Behandlung nachgewiesen werden. Im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraumes wurde bei allen Katzen bis auf eine wenigstens einmal in der Zellkultur FCV nachgewiesen, der durchgängige Nachweis an allen fünf Messtagen gelang jedoch nur bei zwei Tieren. Es war keinerlei zu- oder abnehmende Tendenz erkennbar.

Gleiches galt für den quantitativen Nachweis des FCV mittels PCR aus einer Biopsie der Maulmukosa an der am stärksten entzündeten Stelle, welcher bei acht der elf Katzen erbracht werden konnte. Die am ersten Tag ermittelte Viruslast wurde gleich eins und die am letzten Tag gemessene in Relation dazu gesetzt. Hier variierte die Veränderungen der Viruslast von Tag 0 zu Tag 84 bei den einzelnen Katzen zwischen +6,60 und -7,50, ein Zusammenhang mit den klinischen Veränderungen war nicht zu erkennen.

Obgleich die antivirale Wirkung des Omega-Interferons auf das FCV sowohl in vitro (TRUYEN et al. 2001) als auch in vivo mittels einer Feldstudie mit 245 Katzen (UCHINO et al. 1992) belegt ist, konnte dies mit der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Da der Nachweis von Caliciviren mittels Zellkultur oder PCR heute dem Goldstandard entspricht (MANTEUFEL 2006), ist ein Fehler in der labortechnischen Aufbereitung der Proben mit größter Wahrscheinlichkeit auszuschließen.

Eher besteht die Möglichkeit, dass, trotz gründlichen Abstreichens des Rachenraumes nach immer gleichem Schema, kein oder nicht genügend Virusmaterial für einen Nachweis aufgenommen wurde. Negative Befunde sind nicht beweisend für die Abwesenheit von Virusmaterial.

Die Biopsien wurden immer an der jeweils entzündlichsten Stelle des Rachenraumes entnommen. Diese war zu Beginn und zum Ende der Behandlung nicht zwangsläufig die gleiche, da sich auch die Größe und Lage der Entzündung im Laufe des Beobachtungszeitraumes änderte. Jedoch gilt auch für die Biopsien, dass ein negativer Befund nicht als beweisend anzusehen ist.

Zu Diskrepanzen zwischen dem klinischen Bild einer Katze, insbesondere im Maulbereich, und der nachgewiesenen Virusmenge kann es nach BELIN (2002) auch aus dem Grunde kommen, dass FCV häufig selbst nach der klinischen Gesundung des Patienten in den oberen Epithelschichten des Rachenraumes verbleibt. In diesem Gebiet kommt es trotz Virusreplikation kaum zu Zytolyse oder immunologischen Reaktionen, weshalb in einer Biopsie aus scheinbar gesunder Mukosa noch immer Viren nachgewiesen werden können.

5.3.1.2 Felines Herpesvirus

FHV-1, in der Literatur (LOMMER et al. 2003, MIHALJEVIC 2003) als eine Hauptkomponente der FGS beschrieben, konnte in der vorliegenden Studie nicht im erwarteten Maße nachgewiesen werden. Feline Herpesviren wurden qualitativ bei zwei Tieren einmalig vor Therapiebeginn und bei einem Tier einmal nach 14 Tagen nachgewiesen. Eine quantitative Bestimmung konnte allerdings nicht durchgeführt werden, da die Werte bei diesen Tieren aufgrund der geringen Menge an Biopsiematerial nicht messbar waren. Alle drei Katzen zeigten zu Beginn die klinischen Symptome einer chronischen Herpeskeratitis, welche im Verlauf des Beobachtungszeitraumes zwar nachließen aber nicht ganz verschwanden.

TRUYEN (2001) wies in vitro eine Reduktion des Herpesvirustiters nach Interferonzugabe um den Faktor 2000 nach. Diese massive Reduktion könnte eine Erklärung für den lediglich einmaligen Nachweis der Herpesviren sein, allerdings ist auch die intermittierende Ausscheidung des FHV-1 in Betracht zu ziehen. Die Bedingungen für eine Verkürzung der Ausscheidungsintervalle und ein Aufflammen der Infektion (Stress, Immunsuppression, Sekundärinfektionen) waren während des Studienverlaufes nicht gegeben, so dass diesem Zeitraum auch kein Schub in der Herpesvirusreplikation, weder in den genommenen Proben noch im klinischen Bild, zu beobachten war.

Nach Überstehen einer Primärinfektion waren nach GASKELL u. BENNETT (1999) bisher mindestens 80% der Katzen Virusträger und hiervon wiederum 50% Dauerausscheider. Ob sich diese Werte durch eine Interferontherapie verringern lassen, ist bisher nicht bekannt. RÉGNIER (2005) wies nach, dass eine lokale und orale Gabe von Interferon im frühen Stadium der Erkrankung bei experimentell infizierten Tieren zu weniger schweren Symptomen führt als bei einer nicht therapierten Kontrollgruppe. Ob jedoch der Prozentsatz jener Katzen, welche das FHV eliminieren durch Interferoneinsatz steigt, ist hieraus nicht abzuleiten.

5.3.1.3 Felines Leukämievirus

Das feline Leukämievirus spielt im FGS-Komplex laut ZETNER et al. (1993) nur eine untergeordnete Rolle, obgleich es eine lokale Infektion im Maulbereich mit Expression der FeLV-spezifischen Proteine hervorrufen kann.

So wurde durch das Institut für Tierhygiene und Öffentliches Veterinärwesen der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig das FeLV bei zwei der elf Tiere an jedem Untersuchungstag, außer am Ersten, aus EDTA-Blut mittels PCR nachgewiesen. Auch im Serum dieser Katzen konnte an jedem Untersuchungstag in der TFK in Ravensburg das gruppenspezifische Antigen p27 des FeLV durch den Snap-Test® des Herstellers Megacor®, Leinfelden-Echterdingen, nachgewiesen werden. Da die Ergebnisse an allen folgenden Tagen übereinstimmen, liegt der Verdacht nahe, dass die Divergenz in den Befunden des ersten Untersuchungstages das Ergebnis einer falsch-negativen PCR ist. Laut LEVY et al. (2001) können schon kleinste Änderungen beim Handhaben der Probe das empfindliche Nuklein-

säurenmaterial zerstören oder geringste Kontaminationen entweder zu falsch-positiven oder -negativen Ergebnissen führen. Nach HARTMANN (2005) ist eine PCR generell nur bei positivem Ergebnis diagnostisch verwertbar. Hierdurch relativiert sich auch der Befund einer dritten Katze, welche im Schnelltest bei allen Versuchen positiv war, in der PCR jedoch kein einziges Mal. Hingegen lässt der Befund einer vierten Katze, in der PCR kein Mal positiv, im Schnelltest ein Mal, eher den Verdacht eines falsch-positiven Ergebnisses zu. Dies kann darauf beruhen, dass das Antigen nach einer überstandenen Infektion noch im zirkulierenden Blut vorhanden ist, während das Virus bereits aus dem Blut eliminiert wurde.

Virbagen®-Omega des Herstellers Virbac S.A.®, Carros Cedex, Frankreich, ist für die Behandlung von Katzen, welche mit FeLV in einem nicht terminalen Stadium infiziert sind, zugelassen. Laut Produktinformation zeigte eine Feldstudie eine Reduktion der klinischen Erscheinungen während der symptomatischen Phase (4 Monate) und auch eine Reduktion der Mortalität: Bei anämischen Katzen im Alter von 4, 6, 9 und 12 Monaten wurde die Mortalitätsrate von 60% nach der Behandlung mit Interferon um etwa 30% reduziert. Bei nicht anämischen Katzen wurde die Mortalitätsrate von 50% nach der Behandlung mit Interferon um 20% reduziert.

Zu ähnlichen Befunden gelangen DE MARI et al. (2004): Die Mortalität einer Katzengruppe mit FeLV bzw. FeLV/FIV beträgt bei den mit Interferon behandelten Tieren nach 9 Monaten 39% und nach 12 Monaten 43%. Bei der unbehandelten Vergleichsgruppe ist die Mortalität mit jeweils 59% erheblich höher.

5.3.1.4 Felines Immunodefizienzvirus

Nach KLEIN et al. (2005) zeigen Katzen, welche sich in der vierten der fünf klinischen Phasen des FIV-Krankheitsverlaufes befinden, häufig Symptome von Sekundärinfektionen im Bereich der Mundhöhle und der oberen Atemwege, hauptsächlich sind hier FeLV sowie feline Calici- und Coronaviren zu finden.

Das FIV wurde via PCR aus EDTA-Blut durch das Institut für Tierhygiene und Öffentliches Veterinärwesen der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig ausschließlich am ersten Untersuchungstag bei zwei Katzen nachgewiesen. Der in der TFK Ravensburg durchgeführte FIV Snap-Test® des Herstellers Megacor®, Leinfelden-Echterdingen, konnte Antikörper gegen das FIV Peptid (gp 40)

bei drei anderen Tieren an jedem der Untersuchungstage nachweisen. Da eine Elimination des FIV aus dem Blut des betroffenen Tieres bisher nicht bekannt ist, liegt die Annahme nahe, dass es sich bei dem nicht wiederholbaren positiven PCR-Ergebnis der ersten beiden Katzen um ein falsch-positives Ergebnis handelt.

In der ersten der fünf klinischen Phasen des Krankheitsverlaufes kann der serologische Nachweis von FIV-Antikörpern nach YAMAMOTO et al. (1988) zu einem falsch-negativem Ergebnis führen, da die ersten Antikörper erst in einem Zeitraum von 2 bis 6 Wochen nach experimenteller Infektion nachgewiesen werden. Nachdem die Studie jedoch über einen Zeitraum von 12 Wochen reichte, hätte der positive Befund spätestens am letzten Untersuchungstag vorliegen müssen.

Die Literaturangaben stimmen darin überein, dass bei FIV-infizierten Katzen häufig die FGS anzutreffen ist, der Gesamtanteil der FIV-Patienten an den Tieren mit FGS jedoch relativ klein ist. Hier dominiert eindeutig das FCV bei über 80% der erkrankten Tiere, wobei jedoch immer betont wird, dass eine FIV-Infektion den Krankheitsverlauf beschleunigt und verschlimmert. (OFFENBERG 1994, ZETNER et al. 1993, ZETNER et al. 1989)

Laut TENORIO et al. (1991) haben Katzen mit einer reinen FIV-Infektion eine höhere Disposition für Maulhöhlenerkrankungen als FIV-freie Katzen. Auch ist der Verlauf bei den erstgenannten schwerer. Übertroffen werden Disposition und Erkrankungsgrad noch von jenen Tiere, welche zusätzlich mit FCV und/oder FeLV infiziert sind. Dies zeigte sich in vorliegender Studie eindrucksvoll an den beiden FIV- und FCV-positiven Katern, welche die mit Abstand am stärksten ausgeprägte FGS mit hochgradigen Ulzerationen vorweisen konnten.

In der Studie konnte keine Wirkung des felines Omega-Interferons speziell auf das FIV nachgewiesen werden, da keine Quantifizierung vorgenommen wurde und es kein Tier gab, welches sich in allen Test anfänglich positiv und nach Beendigung der Studie negativ zeigte.

Bisher ist eine Eliminierung des FIV nicht gelungen, eine Wirkung des Interferons ist jedoch beobachtet worden: TANABE u. YAMAMOTO (2001) konnten in vitro eine starke, dosisabhängige Reduktion der reversen Transkriptase des FIV durch IFN-Omega nachweisen. BINAUT u. ZOLLER (2003) stellten bei FIV-infizierten Katzen in der kli-

nischen Phase mit Stomatitis und Anämie nach fünftägiger, subkutaner Interferongabe eine auffallende Besserung des Allgemeinbefindens fest, obgleich das Virus nachweislich nicht eliminiert wurde. CANEY et al. (2003) hingegen behandelten FIV-infizierte Katzen in der asymptomatischen Phase. Das Allgemeinbefinden blieb unverändert gut, in der Proviruslast war keine Veränderung, weder zu- noch abnehmender Tendenz auszumachen.

5.3.2 Klinische Veränderungen im Maulbereich

5.3.2.1 Faucitis

Unter Faucitis wird nach wörtlicher Übersetzung die Rachenentzündung verstanden. In der feline Dentalmedizin bezeichnet dieser Ausdruck etwas genauer eine Entzündung im kaudalen Bereich der Maulhöhle, welcher medio-ventral vom Zungen-Gaumen-Bogen (Arcus palatoglossus), dorsal und ventral vom jeweiligen M1 und lateral von der Labienöffnung begrenzt wird.

In der Studie wurde die Faucitis alle 14 Tage nach Flächengröße und Stärke der Entzündung bewertet. Der stärkste Rückgang war zwischen der Initialbehandlung und der nächsten Kontrolle an Tag 14 zu beobachten. Bei neun der elf Katzen fand zwischen den Tagen 14 bis 84 eine kontinuierliche Verringerung der Stärke und der Fläche der Entzündung statt. Fünf der elf Tiere wiesen nach Tag 84 keinerlei Faucitis mehr auf. Dies ist umso bemerkenswerter, da aus diesem Bereich auch die Biopsien zur Quantifizierung der beteiligten Viren gewonnen, also zusätzliche Läsionen gesetzt wurden. Auch wurden hier in der Regel die lokalen Interferon-Injektionen gesetzt, was zunächst zu einer weiteren Reizung der Mukosa führte, dann aber durch die starke lokale Wirkung die Abheilung gerade in diesem Bereich beschleunigte.



Abbildung 29: Faucitis an Tag 0 und Tag 42 des Untersuchungszeitraumes (Schröder)

5.3.2.2 Gingivitis und Buccostomatitis

Ursache der Gingivitis, der Entzündung der zahnnahe Mulschleimhaut, ist die Ansammlung mikrobieller Beläge auf der Zahnoberfläche, der sog. Plaque. Laut ZETNER (2003) kommt es besonders bei insuffizientem Immunsystem, durch Toxinproduktion und Entstehung von schädlichen Metaboliten zu entzündlichen Veränderungen der Gingiva. Gingivitis ist kein Kardinalsymptom der FGS, geht jedoch mit dieser in vielen Fällen einher und trägt zur charakteristischen schmerzhaften Futteraufnahme bzw. Futterverweigerung bei.

Probate Therapie bei Gingivitis ist die gründliche mechanische Entfernung des Zahnsteins, bei fortgeschrittener Entzündung mit gingivaler Rezession und Taschenbildung ggf. mit zusätzlicher Gingivektomie/Gingivoplastik. Durch diese Therapie wurde ein steiler Abfall der Entzündungskurve zwischen dem ersten und dem darauf folgenden nächsten Untersuchungstag 14 Tage später verzeichnet, auf dessen Wert die Gingivitis über den gesamten Beobachtungs-zeitraum verblieb.



Abbildung 30: Gingivitis an Tag 0 und Tag 42 des Untersuchungszeitraumes (Streuner)

Die Buccostomatitis der Katzen, nach HENNET (2005) definiert als die Entzündung der Maulmukosa insbesondere über den Prämolaren/Molaren zeigte die stärkste Verbesserung in den ersten vier Wochen, hier sank der Entzündungswert von 2,50 auf 0,50 ab. Dieser Wert hielt sich konstant bis auf eine kleine Verschiebung auf 1,00 an Tag 56. In das Entzündungsgebiet der Buccostomatitis gehören auch die für Calici-

virusinfektionen charakteristischen labialen Vesikel, welche sich aufgereiht auf dem okklusalen Kamm der Unterlippe (seltener der Oberlippe) befinden. Eine spezielle Beurteilung von Anzahl und Ausprägung der Vesikel fand nicht statt, da sie mit der Gesamtausprägung der Buccostomatitis korrelierten.

5.3.2.3 Art der Veränderung

Bei der FGS treten vier Formen der entzündlichen Gewebeveränderung auf. In der Regel kommt es zunächst zur Bildung labialer Vesikel, je nach Ausprägung treten sie vereinzelt oder in großer Zahl am äußeren Rand der Unterlippe auf. Bei nicht erfolgter Therapie kann es anschließend durch Virusvermehrung zu Proliferationen und/oder Ulzerationen der Maulmukosa im gesamten Rachenbereich kommen. Besonders betroffen sind hierbei der Bereich des Arcus palatoglossus und der Zungengrund. Nach Therapie und Abheilung starker Veränderungen bildet sich in den betroffenen Regionen Narbengewebe aus. War die Maulmukosa nur gering verändert, sind nach Abheilung unter Umständen keinerlei Narben sichtbar.

Während Vesikel bei allen betroffenen Katzen in unterschiedlich großer Anzahl auftreten, zeigen nicht alle Tiere Proliferationen und/oder Ulzerationen. Auch können diese, sofern sie auftreten, große Unterschiede in der Stärke und Lokalisation aufweisen. Zeitgleiche Kombinationen der vesikulären, proliferativen und ulzerativen Form treten nach HENNET (1997) und PEDERSEN (1992) häufig auf.

Bei sechs der elf Katzen war eine Abheilungstendenz, bei zweien davon unter Narbenbildung, zu erkennen, d. h. es fand eine Veränderung von vesikulärer/proliferativer/ulzerativer zu glatter oder narbiger Maulmukosa statt. Bei den restlichen fünf Tieren blieben die Veränderungen der Maulmukosa bestehen oder änderten ihre entzündliche Form, am häufigsten von vesikulär zu proliferativ.



Abbildung 31: Der eindrucksvollste Fall einer proliferativ-ulzerativen Veränderung an Tag 0 und Tag 84 des Untersuchungszeitraumes (erster und letzter Tag) (Peter)

5.3.3 Änderungen des Allgemeinbefindens und der Symptome der FGS

5.3.3.1 Rektaltemperatur und Gewicht

Die Temperatur der Tiere wurde alle 14 Tage auf dem Behandlungstisch im Unterbringungsraum unter ruhigen Bedingungen gemessen. Bis auf einen Kater, dessen Temperaturbereich zwischen 38,5°C und 40,3°C schwankte, zeigten die Katzen zu keinem Zeitpunkt erhöhte Temperatur. Dies könnte damit zusammenhängen, dass nur dieser eine Proband während der Studie einen akuten Virusschub durchlief und es sich bei allen anderen Tieren um die chronische Form der FGS handelte. Der kürzeste Therapiezeitraum eines Tieres vor der Studie hatte drei Wochen betragen, der längste knapp zwei Jahre.

Die Gewichtsentwicklung divergierte stark zwischen den einzelnen Tieren. Eine Zunahme um 1,7kg war ebenso vertreten wie eine Gewichtsreduktion um 0,7kg, allerdings korrespondierte die Gewichtsveränderung nicht unbedingt mit der Stärke und Fläche der Entzündung und somit mit dem Appetit. Tiere mit hochgradigen oralen Ulzerationen nahmen an Gewicht zu, während andere Tiere mit glatter, kaum geröteter Maulschleimhaut aufgrund der reduzierten Futteraufnahme an Gewicht verloren. Die stärkste Gewichtszunahme und der größte Verlust wurden allerdings folgerichtig bei einer Katze mit geringgradiger bzw. hochgradiger FGS festgestellt.

5.3.3.2 Allgemeinbefinden

Das Allgemeinbefinden jedes einzelnen Tieres erfuhr schon ab Tag 14 eine deutliche Verbesserung. Auch bei jenen Tieren, welche bis zum Ende keine vollständige Heilung der FGS zeigten, ging die Reduktion des Allgemeinbefindens, jedoch nicht auf null, zurück. Dies deckt sich mit der Beobachtung der Katzenbesitzer bei MIHALJEVIC (2003), welche 3-6 bzw. 4-10 Monate nach Beginn der Interferontherapie ebenfalls eine Besserung oder deutliche Besserung des Allgemeinbefindens ihrer Tiere feststellten.

5.3.3.3 Schmerzen bei der Maulöffnung

An jedem Untersuchungstag wurde vor der Sedation der Schmerzgrad anhand der manuellen Maulöffnung bestimmt. Hierzu wurde das Tier von einer Hilfsperson fixiert und das Maul vom Untersucher durch Umfassen des Kraniums und vorsichtigen Herabdrückens des Unterkiefers geöffnet.

Zu Beginn ließen sich acht der elf Tiere diese Manipulation unter leichten bis starken Abwehrbewegungen gefallen, ein Kater zeigte keinerlei Dolenz und zwei Katzen reagierten schon bei Berührung des Kopfes mit Aggressionen. Ab Tag 28 waren diese Manipulationen nur noch bei vier Tieren mit leichten Abwehrbewegungen verbunden, während bei allen anderen Katzen eine maximale, schmerzfreie Maulöffnung möglich war. Auffallend war, dass die Schmerzreaktion mit der Wundschwellung im inneren, kaudalen Maulwinkel, also der Buccostomatitis, korrelierte. Mit deren Rückgang verschwand bei den Tieren auch die durch Dehnung dieses Bereiches aufgetretene Schmerzhaftigkeit.

5.3.3.4 Halitosis und/oder zäher Speichel

Am sedierten Tier wurden an jedem Untersuchungstag olfaktorisch die Stärke des Halitosis und mithilfe eines Wattestäbchens die Konsistenz des Speichels bestimmt. Der Grad des Halitosis ging in allen Fällen mit der Viskosität Speichels einher. Zu Beginn zeigen sechs der elf Katzen hochgradigen Halitosis und stark viskösen Speichel, dies war am letzten Untersuchungstag bei keinem Tier zu beobachten. Hier waren bei sechs Tieren die Symptome geringgradig ausgeprägt, während die restlichen fünf Tiere keinerlei Symptomatik zeigten.

Foetor ex ore ist zusammen mit Anorexie der Hauptvorstellungsgrund der Stomatitis-katzen in der Praxis. Ursache sind die purulenten Entzündungen, deren Zerfallsprodukten u. a. Ammoniak und Buttersäure freisetzen. Mit Rückgang der Entzündung nimmt die Menge der Zerfallsprodukte, ergo der Mundgeruch ab.

Die Viskosität des Speichels ist abhängig von dessen Proteinanteil. Bei Entzündungen im Maulbereich ist der Prozentsatz durch Leukozyten, Erregerprotein und Immunkomplexe erhöht, dies bedingt eine höhere Viskosität. Mit Abklingen der Entzündung, Verringerung der absoluten Erregeranzahl und Reduktion der Immunantwort nimmt der Speichel wieder seine physiologische Konsistenz an.

5.3.3.5 Lymphknoten

Alle Katzen mit FGS zeigen, je nach Stärke der Infektion, mehr oder weniger stark vergrößerte Mandibularlymphknoten. Es gibt in der Literatur keinen bekannten Fall einer Erkrankung ohne veränderte Lymphknoten. Die Veränderung kann sich in leichten Fällen auf eine reaktive Hyperplasie (Lymphadenitis simplex) beschränken, welche sich im Laufe der Infektion zu einer purulenten, granulomatösen Lymphadenitis entwickeln kann (WEISS 1999). In ersterem Fall ist nur eine Vergrößerung der Lymphknoten bei nahezu glatter Oberfläche zu palpieren, während bei granulomatösen Veränderungen eine starke Lappung auffällt.

Zu Beginn waren bei allen Katzen beide Mandibularlymphknoten hyperplastisch, bei zwei Tieren der Rechte in stärkerem Maß als der Linke. Ein komplettes Abschwellen beider Lymphknoten auf physiologische Größe konnte nur bei drei Tieren beobachtet werden, bei allen anderen Katzen blieb eine leichte bis mittelgradige Hyperplasie bis Tag 84, obwohl die FGS in allen Fällen rückläufig war. Dies beruht auf der Tatsache, dass bei chronischen, lange andauernden Infektionen die Lymphknoten des betroffenen Gebietes auch irreversible Veränderungen in ihrer Struktur erfahren. Ehemals exsudative und proliferative Herde bilden starke Verkalkungen und Bindegewebszubildungen, welche zwar nicht reaktiv sind, durch ihren Umfang aber einen kompletten Rückgang des Lymphknotens zur ursprünglichen Größe unmöglich machen. Es ist palpatorisch schwer feststellbar, ob es sich noch um die Entzündungsreaktion oder schon um Reparationsgewebe handelt. Die Festigkeit des Gewebes in Kombination mit dem Entzündungsstadium im Maul kann unter Umständen als Anhaltspunkt dienen, einen eindeutigen Befund liefert jedoch nur die Pathologie.

5.3.4 Verhaltensänderungen

5.3.4.1 Appetit

Der Appetit eines Tieres stellt für den Besitzer den wichtigsten und am leichtesten zu beobachtenden Indikator für Gesundheit und Wohlbefinden dar. Seine Reduktion war in allen Fällen der Hauptvorstellungsgrund der Katzen. Die Euthanasie aus Tier-schutzgründen, welche früher als letzte Möglichkeit bei einer massiv ausgeprägten Gingivo-Stomatitis blieb, begründete sich aus dem Wunsch, das Tier nicht vor ge-füllten Näpfen verhungern zu lassen.

Die erhebliche Einschränkung des Appetites, verursacht durch die schmerzhaften, entzündlichen Ulzerationen und Proliferationen hauptsächlich im Bereich des Arcus palatoglossus, nahm in Bezug auf die gesamte Gruppe ab dem ersten Behand-lungstag ab. Die stärkste Verbesserung war zwischen den Tagen 0 und 14 zu beobachten und bei neun der elf Tiere wurde ab Tag 28 keine bzw. nur eine gering-gradige (Grad 0-1) Einschränkung festgestellt.

Die Rückkehr des Appetites korrelierte bei jedem einzelnen Tier stark mit dem Rückgang der Stärke und Flächengröße der Entzündung, allerdings war hier auch die individuelle Spannbreite sehr groß. Während einige Katzen schon nach dem Rückgang einer hoch- auf eine mittelgradige Gingivo-Stomatitis zu ihrer physio-logischen Futteraufnahmemenge zurückkehrten, zeigte ein Kater auch bei nahezu intakter Maulmukosa eine starke Einschränkung des Appetites über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg. Bei einem einzigen Tier, dessen Allgemeinbefinden sich im Verlauf des Beobachtungszeitraumes trotz Therapie verschlechterte, trat ab Tag 56 eine Negativentwicklung des Appetits trotz rückläufiger Gingivo-Stomatitis auf.

In den ersten zwei Wochen nach Behandlungsbeginn wurde ausschließlich das Weichfutter Royal Canin convalescence support® des Herstellers Royal Canin®, Köln, ad libitum verfüttert. Aufgrund des schnellen Rückganges der Appetit-einschränkung und der daraus resultierenden Gewichtszunahme wurden das nach dem 14. Tag verfütterte Royal Canin intestinal® Weich- und Trockenfutter den normalgewichtigen Tieren restriktiv verfüttert, während die untergewichtigen Tiere über den gesamten Zeitraum hinweg ad libitum gefüttert wurden.

5.3.4.2 Schmerzen bei Futteraufnahme oder Gähnen

Bei den Probanden ließen sich die vier Stufen der Schmerzentwicklung bei der feline Gingivo-Stomatitis anhand des Fressverhaltens gut beobachten und klassifizieren:

Die typischen Schmerzzeichen bei der Futteraufnahme sind im Anfangsstadium vorsichtigeres Fressverhalten, also langsames Kauen und Schlucken, welches nur sehr aufmerksamen Besitzern auffällt. Verstärken sich die Schmerzen, zögert das Tier auch schon vor dem gefüllten Napf, besonders, wenn es sich um Trockenfutter handelt, um anschließend langsam und von Unterbrechungen begleitet mit der Nahrungsaufnahme zu beginnen. Die vorletzte Stufe setzt sich aus mehreren Schritten zusammen: Das Tier ist durch die verringerte Nahrungsaufnahme schon sehr hungrig, umkreist das Futter nach der schmerzhaften Erfahrung beim Fressen aber lange, um sich dann plötzlich, wenn der Hunger überhand über die Angst vor den zu erwartenden Schmerzen nimmt, auf das Futter zu stürzen. Es schlingt die Brocken hinunter, schreit leise auf, zuckt vor dem Napf zurück oder spuckt sogar das Futter aus und läuft davon. Ist schließlich die Schmerzschwelle überschritten, nimmt das Tier keinerlei Nahrung mehr zu sich.

Die Reaktion beim unwillkürlichen Gähnen ist nicht so aussagekräftig wie das Fressverhalten, da die Tiere diesen Reiz bei Dolenz meist unterdrücken. Selten konnte ein leiser Schmerzscrei verzeichnet werden, wenn ein Tier seine Schmerzen kurzzeitig vergaß und herzhaft gähnte. Allerdings wurde zu Beginn des Versuchszeitraumes kein Tier beim Gähnen beobachtet, während dies gegen Ende der Zeit bei allen Tieren häufig der Fall war. Ab Tag 42 bis Ende zeigten lediglich zwei Tiere leichte Schmerzen beim Fressen und nahmen entsprechend vorsichtiger ihre vorgesehene Futtermenge auf.

5.3.4.3 Hypersalivation

Neun der elf Katzen wurden mit mittel- bis hochgradiger Hypersalivation vorgestellt, welche sich intermittierend auch hämorrhagisch darstellte. Bei mittelgradiger Ausprägung war das Fell im Maulbereich strähnig verklebt. Die Tiere mit hochgradiger Hypersalivation zeigten lange, rötliche Speichelfäden in beiden Maulwinkeln und feuchtes Fell bis in den Brustbereich. Bei Katzen mit nicht pigmentiertem Fell war in diesem Bereich oftmals eine rötliche Verfärbung zu sehen.

Zwischen Tag 1 und 42 konnte ein starker Rückgang der Hypersalivation verzeichnet werden, nur ein Kater mit hochgradig proliferativer Gingivo-Stomatitis zeigte durchgehend verstärkten Speichelfluss.

5.3.4.4 Aktivität (Spieltrieb, Interesse an der Umwelt, Bewegungslust)

Die Katzen verließen zweimal täglich für 30 Minuten ihre Boxen, um sich im Raum oder in einer Gartenvoliere frei zu bewegen. In diesen Freilaufphasen wurden die Katzen zum Spielen animiert, ihr Interesse an den Bezugspersonen und dem Geschehen vor dem Fenster wurde beobachtet. Da die Aktivität eines Tieres individuell unterschiedlich ist, war hier eine angepasste Wertung nicht möglich, dennoch war bei allen Tieren eine Erhöhung der Aktivität zu verzeichnen. Ob aber z.B. sofortiges Herausspringen aus der Box und Aufforderung zum Spiel mit besserem Allgemeinbefinden und verringerten Schmerzen oder mit der Gewöhnung an die neue Umgebung und Bezugspersonen zusammenhing, war letztendlich nicht zu beurteilen.

5.3.4.5 Putztrieb

Die Ausprägung des Putztriebes hing bei jeder Katze eng mit der Lokalisation und Stärke der oralen Läsionen zusammen. Tiere mit Zungenulzerationen zeigten bis zum Abheilen der Läsionen keinerlei Putzverhalten, während die Einschränkung bei den Tieren mit Ulzera im Bereich des Arcus palatoglossus weniger stark war.

Zu Beginn des Beobachtungszeitraumes war der Putztrieb bei allen Katzen eingeschränkt. Er verstärkte sich im Verlauf der zwölf Wochen zwar deutlich, wurde jedoch auch an Tag 84 nur bei vier Tieren mit intaktem Zungenepithel in arttypischem Ausmaß betrieben. Bei sechs Katzen war eine leichte, bei einem Tier mit hochgradigen Proliferationen und Ulzerationen eine mittelgradige Einschränkung zu beobachten. Eine Verbesserung des Haarkleides war indes bei allen Tieren augenfällig, Verfilzungen, Verklebungen und Verfärbungen durch hämorrhagischen Speichel waren nach Ablauf des Versuchszeitraumes nur in geringem Ausmaß zu verzeichnen.

5.3.4.6 Zugänglichkeit

Die tägliche, eingehende Beschäftigung mit den einzelnen Tieren bedingte den Aufbau einer individuellen Beziehung zu jeder Katze. Folglich war bei allen Tieren eine Erhöhung der Zugänglichkeit auf individualspezifisches Niveau zu beobachten, dieses reichte von vorsichtiger Beobachtung der Bezugspersonen bis zu aufdringlicher Kontaktsuche beim Freigang.

Da Katzen hochsoziale Wesen sind und die Kontaktaufnahme einen Teil des Verhaltensrepertoires gesunder Tiere darstellt, wohingegen sich kranke Tiere eher zurückziehen, ist hier davon auszugehen, dass die erhöhte Zugänglichkeit durchaus nicht nur mit der Gewöhnung an die neue Umgebung sondern auch mit besserem Allgemeinbefinden und verringerten Schmerzen zusammenhing.

5.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen können aufgrund der geringen Anzahl von Patienten nur mit Vorbehalt betrachtet werden. Es handelt sich rein um eine beobachtende Feldstudie, welche aufgrund der geringen Probandenanzahl nicht als repräsentativ zu betrachten ist, obgleich es erkennbare Tendenzen gibt.

Bei den Katzen konnte eine generelle Reduktion der Viruslast durch die Kombinationstherapie von felinem Omega-Interferon® des Herstellers Virbac S.A.®, Carros Cedex, Frankreich, mit Zahnsanierung und Begleittherapie weder lokal noch systemisch nachgewiesen werden. Allerdings waren bei ausnahmslos allen Tieren Verbesserungen der klinischen Symptome im Maulbereich und der Begleitsymptome der FGS bis hin zur Abheilung zu beobachten. Auch das Allgemeinbefinden und das Verhalten erfuhr im Untersuchungszeitraum eine hochgradige Besserung.

Welcher Teil der Kombinationstherapie den größte Einfluss auf die Genesung der Katzen hatte, ließ sich nicht feststellen. Da die zum Vergleich herangezogene retrospektive Kontrollgruppe jedoch bis auf die Interferongaben die gleiche Behandlung erfuhr und es dabei in keinem Fall zur vollständigen Ausheilung kam, kann hieraus auf den entscheidenden Einfluss des Omega-Interferons geschlossen werden.

Da ein Einfluss auf die untersuchten Viren nicht nachgewiesen werden konnte, die klinische Symptomatik sich jedoch wesentlich verbesserte, ist es nun an den weiterführenden Untersuchungen, die Wirkungsweise des Interferons bei der FGS zu eruieren.

Eine Möglichkeit wäre, dass die Hauptkomponente nicht wie bisher angenommen von einer der untersuchten Virusarten gestellt wird, sondern dass ein oder mehrere weitere virale Erreger beteiligt sind. Auch ein Einfluss weiterer Stämme des FCV kann nicht ausgeschlossen werden.

Naheliegend wäre auch, dass bei der beobachteten klinischen Besserung nicht die antivirale Wirkung des Interferons im Vordergrund stand, sondern die immunmodulatorische Komponente mit der Unterstützung der humoralen Abwehr.

Dass bei der FGS durch die Kombinationstherapie mit felinem Omega-Interferon eine solch hohe Heilungsrate zu verzeichnen ist, begründet sich im multimorbiden Charakter des Krankheitskomplexes. Selbst, wenn das Interferon hier seine nach-

gewiesenermaßen direkte antivirale Wirkung nicht entfalten kann, so bleibt dennoch eine starke immunmodulatorische Wirkung auf den Gesamtorganismus. Dies ermöglicht ein Zurückdrängen der Sekundärinfektionen und eine Entlastung des Immunsystems, wodurch wiederum die Selbstheilung begünstigt wird. Das für die Besitzer relevante Ziel einer klinisch gesunden Katze wurde erreicht.

Bisherige Äußerungen zur immunmodulatorischen Wirksamkeit von Omega-Interferon bei der FGS sind rein spekulativ, über die genauen molekularbiologischen Wirkungsweisen des Medikamentes bei der FGS ist bisher nichts bekannt, lediglich die antivirale Wirkung auf die an der FGS beteiligten Viren FCV, FHV, FIV und FeLV konnte in diesem Fall nicht bestätigt werden.

Die FIV/FeLV-positiven Katzen sprachen langfristig wesentlich schlechter auf das Therapiekonzept an als die übrigen Probanden. Daher gilt es bei diesen Tieren vor Interferoneinsatz kritisch zwischen den nicht unerheblichen Kosten und der zweifelhaften Prognose abzuwägen.

Vier Katzen, zwei FIV-positive, zwei FeLV-positive, sind innerhalb von vier Monaten nach Studienende verstorben. Bei drei weiteren traten 1,5 Monate nach Studienende wieder eine leichte Gingivo-Stomatitis auf, welche nach nochmaliger Zahnkontrolle und lokaler Interferongabe rasch abheilte. Alle sieben noch lebenden Katzen sind sechs Monate nach Ende der Studie klinisch gesund.

Generell kann das Therapiekonzept Zahnsanierung/Interferon/Begleittherapie nach erfolgtem FIV/FeLV-Test bei der felines Gingivo-Stomatitis als klinisch erfolgreich betrachtet werden.

6 Zusammenfassung

Alice Kernmaier

Untersuchung der lokalen Viruslast bei der feline Gingivo-Stomatitis nach der Kombinationstherapie mit felinem rekombinantem Omega-Interferon

Institut für Tierhygiene und Öffentliches Veterinärwesen, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig

Eingereicht im Januar 2007

96 Seiten, 31 Abbildungen, 26 Tabellen, 87 Literaturquellen

Schlüsselwörter: Omega-Interferon, Feline Gingivo-Stomatitis, Virusinfektion

Aus dem Patientengut der Fachklinik für Klein- und Heimtiere, Ravensburg wurden 11 nicht vorbehandelte Katzen zwischen einem und zwölf Jahren mit mittel- bis hochgradiger Gingivo-Stomatitis ausgewählt. Diese wurden für zwölf Wochen (84 Tage) stationär aufgenommen und nach einem standardisierten Therapiekonzept behandelt:

Am ersten Tag erfolgte nach dentalem Röntgen eine umfassende Zahnsanierung. An den Tagen 0, 14, 28, 42 und 84 der Studie wurde Interferon (Virbagen Omega® des Herstellers Virbac S.A.®, Carros Cedex, Frankreich) unter Sedation lokal, d.h. submukosal mit 1 ME/kg KGW injiziert. An den Tagen 56, 58, 60 und 62 erfolgte die Interferongabe systemisch. Begleittherapien wurde nach Bedarf eingesetzt, jedoch ohne die Verwendung von Glukokortikoiden und Hormonpräparaten. Verfüttert wurde ausschließlich Futter des Herstellers Royal Canin®, Köln, in den ersten 14 Tagen das Feuchtfutter Royal Canin convalescence support®, ab Tag 15 Royal Canin intestinal® Feucht- und Trockenfutter.

An allen Behandlungstagen wurden zur qualitativen Virusbestimmung Tupferproben der am stärksten entzündeten Bezirke entnommen, die Maulhöhle nach einem festen System abfotografiert und die Veränderungen in Formblättern (Stärke der Faucites, Gingivitis, Buccostomatitis, Größe der Fläche und Art der Veränderung) und Graficharts festgehalten. Am ersten und letzten Tag wurden außerdem Biopsien zur quantitativen Bestimmung der Viruslast entnommen.

Die Entwicklungen in folgenden Bereichen wurden anhand fixer Kriterien 14-tägig festgehalten: Allgemeinzustand, Schmerzen bei der Maulöffnung, Halitosis/zäher

Speichel, Größe der Mandibularlymphknoten, Appetit, Schmerzen bei Futteraufnahme oder Gähnen, Hypersalivation, Aktivität, Putztrieb und Zugänglichkeit.

Die klinischen Verbesserungen waren bei allen Tieren schon nach 14 Tagen augenfällig. Der Hauptvorstellungsgrund der Besitzer, Appetitlosigkeit und Schmerzen bei der Futteraufnahme waren einer fast ungestörten Futteraufnahme gewichen, diese konnte in den folgenden Wochen kaum noch optimiert werden. Die entzündlichen Ulzerationen und Proliferationen der Maulhöhle halbierten sich innerhalb der ersten 14 Tage, nach 84 Tagen war der Heilungsprozess bei acht der elf Katzen abgeschlossen. Die persistierenden Proliferationen der restlichen Katzen waren allerdings nicht entzündlich und beeinflussten die Futteraufnahme nicht. Allgemeinzustand, Aktivität, Putztrieb und Zugänglichkeit stiegen bei zehn von elf Katzen bis zum 42. Tag etwa linear auf artspezifisches Normalniveau an und blieben hier konstant. Hypersalivation und Schwellung der Mandibularlymphknoten legte sich, so vorhanden, bei allen Tieren bis auf zwei innerhalb von 28 Tagen, bei diesen beiden war bis zum 84. Tag nur eine geringgradige Verbesserung zu beobachten. Nach der systemischen Vier-Tages-Therapie wurde ein erneutes Aufflackern der Gingivo-Stomatitis etwa auf das Niveau des 56. Tages beobachtet, allerdings ohne Folgen für die Verhaltensparameter.

Eine Reduktion der Viruslast konnte trotz der eindrucksvollen Verbesserungen im klinischen Bereich in keinem Fall festgestellt werden.

Die FIV/FeLV-positiven Katzen sprachen langfristig wesentlich schlechter auf das Therapiekonzept an als die übrigen Probanden. Daher gilt es bei diesen Tieren vor Interferoneinsatz kritisch zwischen den nicht unerheblichen Kosten und der zweifelhaften Prognose abzuwägen.

Generell kann das Therapiekonzept Zahnsanierung – Interferon – Begleittherapie nach erfolgtem FIV/FeLV-Test bei der feline Gingivo-Stomatitis als klinisch erfolgreich betrachtet werden.

7 Summary

Alice Kernmaier

Examination of the local virusload at the feline gingivo-stomatitis after the combined therapy with feline recombinant omega-interferon

Institute of Animal Hygiene and Veterinary Public Health, Faculty of Veterinary Medicine, University of Leipzig

Submitted in January 2007

96 pages, 31 figures, 26 tables, 87 references

Keywords: omega-interferon, feline gingivo-stomatitis, virusinfection

Eleven untreated cats with moderately to high-graded feline gingivo-stomatitis aged between one and twelve years were chosen from the clients of the Clinic for Small Animals, Ravensburg. They were hosted for twelve weeks (84 days) and treated with a standardised therapy concept:

On the first day the cats were examined by dental x-ray and had a comprehensive dental treatment. On the days 0, 14, 28, 42 and 84 interferon (Virbagen Omega® produced by Virbac S.A.®, Carros Cedex, France) was injected locally, i.e. submucosally in the sedated cats with a dosage of 1 MU/kg bodyweight. On the days 56, 58, 60 and 62 interferon was applied systemically. Accompanying therapies were employed if necessary but without the usage of glucocorticoids or hormonal compounds. The first 14 days the cats were exclusively fed with canned food (Royal Canin convalescence support®, produced by Royal Canin®, Cologne, Germany), from day 15 with canned and dry food (Royal Canin intestinal®).

On all days with treatment swab samples were taken from the most infected areas, the oral cavity was photographed according to a fixed system and the changes (strength of faucitis, gingivitis and buccostomatitis, size of the area and kind of the changes) were put down in forms and graphic charts. On the first and the last day biopsies for the quantitative determination of the virusload were taken.

The development in the following fields were recorded every second week according to fixed criteria: General condition, pain on opening cats mouth, halitosis and/or thickening of the saliva, size of submandibular lymphnodes, appetite, pain on food intake or yawning, hypersalivation, activity, cleaning drive and accessibility.

The clinical improvements were evident already after 14 days. The main symptoms according to the owners, anorexia and pain on food intake, had improved to a nearly untroubled food intake, this could hardly be optimized in the following weeks. The infected ulcerations and proliferations of the oral cavity were reduced to half in the first 14 days, after 84 days the healing process was finished on eight out of eleven cats. The persisting proliferations of the other cats were not infectious and didn't have any influence on their food intake. The general condition, activity, cleaning drive and accessibility rose linearly to the species-specific standard on ten out of eleven cats until day 42 and stayed there constantly. The hypersalivation and the swelling of the submandibular lymph nodes decreased for all animals except for two until day 28, these two just showed a marginal improvement until day 84. After the systemic four-day-therapy the gingivo-stomatitis increased shortly up to the level of day 56 without showing influence on the cats' behaviour.

Despite the impressive clinical improvement a reduction of the virus load could not be found in any case.

The FIV/FelV-positive cats responded in the long run considerably worse to the treatment than the other cats. Before using interferon for these animals, the costs of the treatment should be well compared to the doubtful prognosis.

Generally, after the FIV/FelV-check, the therapy-concept of dental treatment – interferon – accompanying therapy can be regarded as clinically successful in feline gingivo-stomatitis.

8 Literaturverzeichnis

Anderson JG. Diagnose und Behandlung des Gingivitis/Stomatitis-Komplexes bei der Katze. Waltham Focus. 2003;3:4-11.

Bauvois B, Wietzerbien J. Interferone: Biologische Aktivitäten und klinische Anwendung. In: Virbac S.A., Carros Cedex (France), editor. Interferone in der Kleintiermedizin; 2002. p. 8-27.

Beck J, Osthold W. Vergleichende Beurteilung von Cephalexin, Clindamycin und Spiramycin zur Therapie des Gingivitis-Stomatitis-Komplexes bei der Katze. Kleintierpraxis. 1996;41:81-4.

Belin PH. Anwendung eines rekombinanten Omega-Interferons feline Ursprungs zur Behandlung der Calicivirusinfektion bei Katzen. In: Virbac S.A., Carros Cedex (France), editor. Interferone in der Kleintiermedizin; 2002. p. 40-56.

Binaut P, Zoller C. Feline Retrovirus – a case study. A case of FIV treated with feline omega interferon. Le Point Vétérinaire. 2003;236:42-51.

Brown SA, Dieringer TM, Hunter RP, Zaya MJ. Oral clindamycin disposition after single and multiple doses in normal cats. J Vet Pharmacol Therap. 1989;12:209-16.

Brown SA, Zaya MJ, Dieringer TM, Hunter RP, Nappier JL, Hoffmann GA, et al.: Tissue concentrations of clindamycin after multiple oral doses in normal cats. J Vet Pharmacol Therap. 1990;12:270-7.

Bundesverband praktizierender Tierärzte e.V. Impfempfehlung Katze. In: Bundesverband praktizierender Tierärzte e.V., editor. Deutsche Impfempfehlungen für die Kleintierpraxis; 2006. p. 10-2.

Camy G. Klinischer Fall einer feline chronischen Gingivitis-Stomatitis. In: Virbac S.A., Carros Cedex (France), editor. Veterinärmedizinisches Interferon-Handbuch. Alfeld (Leine): Verlag M. & H. Schaper GmbH & Co. KG; 2005. p. 94-9.

Caney SMA, Hepis CR, Finerty S, Tasker S, Gruffydd-Jones TJ. Treatment of asymptomatic chronically FIV-infected cats with recombinant feline interferon omega. Proceedings of the ACVIM-congress; 2003; Charlotte, USA.

Cognet R, Mesnard E, Stambouli F, Gauthier O. Chronic gingivo-stomatitis and viral infections in a population of 54 cats. Proceedings of the 10th EVD Congress; 2001; Berlin, Germany.

De Mari K, Maynard L, Sanquer A, Lebreux B, Eun HM. Therapeutic effects of recombinant feline interferon-omega on feline leukemia virus (FeLV)-infected and FeLV/feline immunodeficiency virus (FIV)-coinfected symptomatic cats. J Vet Intern Med. 2004 Jul-Aug;18(4):477-82.

Egberink HF, Horzinek MC. Feline Immundeficiency Virus and oral cavity disease. Proceedings of the Second World Vet Dent Congress; 1991; Vienna, Austria.

Gardey L. Behandlung feliner Retrovirusinfektionen: Aktuelle Therapien und Möglichkeiten der Anwendung von Omega-Interferon. In: Virbac S.A., Carros Cedex (France), editor. Interferone in der Kleintiermedizin; 2002. p. 57-75.

Gaskell RM, Bennett M. Virale Erkrankungen des Respirationstrakts. In: Gaskell RM, Bennett M, editors. Infektionskrankheiten bei Hund und Katze. Berlin: Parey Buchverlag; 1999. p. 2-26.

Gaskell RM, Gruffydd-Jones TJ. Intractable feline stomatitis. Veterinary Annual. 1977;17:195-9.

Goldstein GS, King G, Venner M. Radiation as adjunct therapy in treating plasmacytic lymphocytic stomatitis in cats. Proceedings of the Second World Vet Dent Congress; 1991; Vienna, Austria.

Green KY, Ando T, Balayan MS, Berke T, Clarke IN, Estes MK, et al. Taxonomy of caliciviruses. J Inf Dis. 2000;181:322-30.

Gruffydd-Jones TJ. Gingivitis and Stomatitis. In: August JP, editor. Consultations in Feline Internal Medicine. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1991. p. 397-402.

Gruffydd-Jones TJ, Evans RJ, Gaskell CJ. The alimentary system. In: Pratt PW, editor. Feline Medicine. Santa Barbara: Lippencott; 1983. p. 201-66.

Harder TC. Feline Rhinotracheitis. In: Liess B, editor. Virusinfektionen einheimischer Haussäugetiere. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag; 1997. p. 139-41.

Hartmann K. Die feline Leukämievirusinfektion. In: Gaskell RM, Bennett M, editors. Infektionskrankheiten bei Hund und Katze, Berlin: Parey Buchverlag; 1999. p. 58-67.

Hartmann K. Erkrankung I, Infektion mit dem feline Leukämie-Virus. In: Virbac S.A., Carros Cedex (France), editor. Veterinärmedizinisches Interferon-Handbuch. Alfeld (Leine): Verlag M. & H. Schaper GmbH & Co. KG; 2005. p. 36-47.

Harvey CE. Oral Inflammatory Diseases in Cats. J Am Vet Med Assoc. 1991;27:585-91.

Harvey CE, Thomsberg C, Miller BR. Subgingival bacteria-comparison of culture results in dogs and cats with gingivitis. J Vet Dent. 1995;12(4):147-50.

Hawkins BJ. Oral catastrophes in cats and kittens. Veterinary International. 2000;11(2):18-24.

Hennet P. Chronic gingivo-stomatitis in cats: Long-term follow-up of 30 cases treated by dental extractions. J Vet Dent 1997;14(1):15-21.

Hennet P. Feline chronische Gingivostomatitis. In: Virbac S.A., Carros Cedex (France), editor. Veterinärmedizinisches Interferon-Handbuch. Alfeld (Leine): Verlag M. & H. Schaper GmbH & Co. KG; 2005. p 86-93.

Horzinek MC. Einführung in die Virologie. In: Waltham-Forschung Deutschland, editor. Virusinfektionen der Katze; 1999. p. 3-14.

Horzinek MC. Antivirale Therapie mit Interferon – Eine zusätzliche Waffe gegen Viruserkrankungen? Kleintier Konkret. 2004;S1:8-14.

Isaacs A, Lindemann J. Virus interference I. The interferons. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1957 Sep 12;147(927):258-67.

Kaipikian AZ, Estes MK, Chanock RM. Norwalk group of viruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, Chanock RM, Monath TP, Melnick JL, et al, editors. Fields Virology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1996. p. 783-810.

Klein D, Pusch M, Steinrigl A, Knapp E, Müller E, Hübner J, et al. Felines Immunschwächevirus: molekular-epidemiologische Untersuchungen und deren Relevanz für molekulare Diagnostik und Therapiestudien. Proceedings of the 51. Jahreskongress DVG; 2005 Nov 17-20; Berlin, Germany.

Knowles J, Gaskell RM, Gaskell CJ, Harvey CE, Lutz H. The prevalence of feline calicivirus, feline leukemia virus and antibodies to FIV in cats with chronic stomatitis. Vet Rec. 1989;124:336-8.

Knowles J, McArdle F, Dawson S, Carter SD, Gaskell RM, Gaskell CJ. Studies on the role of feline calicivirus in chronic stomatitis in cats. Veterinary Microbiology. 1991;27:205-19.

Kristensen TS, Petersen SF, Hoff-Jørgensen R. Feline-AIDS (FAIDS) and feline immunodeficiency virus (FIV). Dansk Vet Tidsskr. 1989;72:447-52.

Levy J, Richards J, Edwards D, Elston T, Hartmann K, Rodan I, et al. Feline retrovirus testing and management. Comend Contin Educ. 2001;22:652-7.

Lindner KE. Die Viren. In: Benedix EH, Casper SJ, Danert S, editors. Urania Pflanzenreich Bd Viren, Bakterien, Algen, Pilze. Berlin: Urania Verlag; 2000. p. 82.

Leopold-Temmler B. Klinische Anwendungsmöglichkeiten von Interferon. Der praktische Tierarzt. 2002;83(10):70-4.

Liu SJ, Xue HP, Pu BQ, Quian NH. A new viral disease in rabbits. Animal husbandry and Vet Med. 1984;16:253-5.

Logan EI. Erkrankungen im Bereich der Mundhöhle bei Katzen. Proceedings of the Annual Meeting American Veterinary Dental Association; 1997; San Diego, USA.

Lommer MJ, Verstraete FJM. Concurrent oral shedding of feline calicivirus and feline herpesvirus 1 in cats with chronic gingivostomatitis. Oral microbiology and Immunology. 2002;18(2):131-4.

Lutz H. Virusinfektionen. In: Horzinek MC, Schmidt V, Lutz H, editors. Krankheiten der Katze. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag; 2003. p. 107-54.

Manteufel J. Feline Caliciviren: Ein aktueller Überblick. VETimpulse. 2006;13:4-5.

Mayr B, Deininger S, Büttner M. Treatment of Chronic Stomatitis of Cats by Local Paramunization with PIND-ORF. J Vet Med. 1991;38:78-80.

Mayr-Bibrack B, Meyer K, Witteborg K. Erfahrungen mit der Paramunisierung in der Katzenpraxis. Tierärztl Prax. 1984;12:359-68.

Mihaljevic SY. Einsatz von Interferon. Vet-MedReport. 2002;V6:17.

Mihaljevic SY. Erste klinische Erfahrungen mit dem Einsatz von Omega-Interferon bei der Therapie der chronischen Gingivitis-Stomatitis-Oropharyngitis der Katze. Der praktische Tierarzt. 2003;84(5):350-61.

Mihaljevic SY. Management eines klinischen Falles einer schweren Gingivo-Stomatitis bei einer Katze und seine Behandlung mit felinem Omega-Interferon. In: Virbac S.A., Carros Cedex (France), editor. Veterinärmedizinisches Interferon-Handbuch. Alfeld (Leine): Verlag M. & H. Schaper GmbH & Co. KG; 2005. p. 100-3.

Mischke R, Amtsberg G, Beckmann G, Schmidt H, Nolte I. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Clindamycin als begleitende Therapie von Gingivitis und Peridontitis nach Zahnsteinentfernung beim Hund. Kleintierpraxis. 1992;37:451-66.

Modrow S, Falke D, Truyen U. Direkter Nachweis der Viren in Biopsiematerial. In: Modrow S, Falke D, Truyen U, editors. Molekulare Virologie. Heidelberg, Berlin: Spektrum Akademischer Verlag; 2003. p. 121-6.

Moraillon R. Klinische Aspekte der FIV-Infektion. Proceedings of the XVIII. World Congress, WSAVA and FkDVG; 1993; Berlin, Germany.

Nakamura N, Sudo T, Ueda Y, Sakurai T, Matsuda S, Yanai A. Molecular cloning of feline interferon CDNA by direct expression and its mass production using silkworm. Proceedings of the XVI. World Congress, WSAVA; 1991; Vienna, Austria.

Ninomiya H, Fukutome A, Kabayashi K, Shin Y, Uchino T, Motoyoshi S. Effect of recombinant feline interferon on feline calici virus infection. Proceedings of the XVI. World Congress, WSAVA; 1991; Vienna, Austria.

Ohlinger VF, Haas B, Ahl R, Weiland F. Die infektiöse, hämorrhagische Krankheit der Kaninchen – eine durch ein Calicivirus verursachte Tierseuche. Tierärztliche Umschau. 1989;44:284-94.

Offenberg H. Folgen einer FIV-Infektion im Mundhöhlenbereich bei Katzen. Veterinär Spiegel. 1994;4:29-34.

Pedersen NC. Inflammatory oral cavity diseases of the cat. Vet Clin N Am Small Anim Pract. 1992;22(6):1323-45.

Poulet H, Brunet S, Soulier M, Leroy V, Goutebroze S, Chappuis G. Comparison between acute oral/respiratory and chronic stomatitis/gingivitis isolates of feline calicivirus : pathogenicity, antigenic profile and cross-neutralisation studies. Arch Virol. 2000;145: 243-61.

Povey RC, Hale CJ. Experimental infections with Feline Calicivirus (Picornaviruses) in specific-pathogen-free kittens. J Comp Path. 1974;84:245-56.

Regnier A. Augenerkrankung durch das feline Herpesvirus. In: Virbac S.A., Carros Cedex (France), editor. Veterinärmedizinisches Interferon-Handbuch. Alfeld (Leine): Verlag M. & H. Schaper GmbH & Co. KG; 2005. p. 132-7.

Reubel GH, Hoffmann DE, Pedersen NC. Acute and chronic faucites of domestic cats. Vet Clin N Am Small Anim Pract. 1992;22(6):1347-60.

Rochette J. Treating the Inflamed Mouth. Proceedings of the XXVI. World Congress, WSAVA; 2001; Lyon, France.

Schultheiss U. Aktuelles über die klinischen Erfahrungen mit felinem Omega-Interferon. Proceedings of the Virbac Symposium; 2004 Jan 21; Zürich, Switzerland.

Tanabe T, Yamamoto JK. Feline immunodeficiency virus lacks sensitivity to the antiviral activity of feline IFN-gamma. J Interferon Cytokine Res. 2001;21(12):1039-46.

Tenorio AP, Franti CE, Madewell BR, Pedersen NC. Chronic oral infections of cats and their relationship to persistent oral carriage of feline calici-, immunodeficiency, or leukemia viruses. Veterinary Immunology and Immunopathology. 1991;29:1-14.

Theyse L. Partial Extraction in Cats with Gingivitis-Stomatitis-Pharyngitis-Complex – Beneficial Effects of a Recovery Food. Proceedings of the Hill's European Symposium on Oral Care; 2003; Amsterdam, The Netherlands.

Thiery E. Feline Calicivirus-Infektion. In: Virbac S.A., Carros Cedex (France), editor. Veterinärmedizinisches Interferon-Handbuch. Alfeld (Leine): Verlag M. & H. Schaper GmbH & Co. KG; 2005. p. 70-6.

Truyen U. Antiviraler Effekt des Interferon-Omega auf die In-vitro-replikation relevanter Hunde- und Katzensviren. Proceedings of the 47. Jahrestagung FK-DVG; 2001; Berlin, Germany.

Truyen U, Blewaska S, Schultheiss U. Untersuchung der antiviralen Wirksamkeit von Interferon-Omega gegen ausgewählte Viren von Hund und Katze. Praktischer Tierarzt. 2002;83(10):862-5.

Uchino T, Kouzuki S, Tsuruno M, Yamane Y, Uno T, Kumai H, et al. Investigations of feline interferon and its therapeutic effect for field use. J Small Anim Clin Sc. 1992;11(6):1-3.

Virbac Tierarzneimittel GmbH. Virbagen Omega - Rekombinantes felines Interferon für die Tiermedizin. Bad Oldesloe (Germany): Virbac Tierarzneimittel GmbH; 2003.

Virbac Tiergesundheit. Produktkatalog: Impfstoffe Katze, Virbagen®-felis RCP. Carros Cedex (France): Virbac S.A.; 1999.

Virbac Tiergesundheit. Produktkatalog: Impfstoffe Katze, Virbagen®-Omega. Carros Cedex (France): Virbac S.A.; 2004.

Voet D, Voet JG. Struktur und Manipulation von Nucleinsäuren. In: Voet D, Voet JG, editors. Biochemie. Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo: VCH-Verlagsgesellschaft mbH; 1994. p. 849-50.

Weiss E. Lymphknoten. In: Dahme E, Weiss E, editors. Grundriss der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag; 1999. p. 59-64.

West-Hyde LM, Floyd M. Dentistry. In: Ettinger SJ, Feldmann EC, editors. Textbook of veterinary internal medicine. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1995. p. 1097-124.

White SD, Rosychuk RAW, Janik TA, Denerolle P, Schultheiss P. Plasma cell stomatitis-pharyngitis in cats: 40 cases (1973-1991). J Am Vet Med Ass. 1992;200(9):1377-80.

Wilhelm S. Caliciviren – Wie sieht die aktuelle Situation aus? Kleintier konkret. 2005;S1:35-8.

Williams CA, Aller MS. Lymphocytic-plasmocytic stomatitis in the cat. Proceedings of the Second World Vet Dent Congress; 1991; Vienna, Austria.

Williams CA, Aller MS. Gingivitis/Stomatitis In Cats. Veterinary clinics of North America: Small Animal Practice. 1992;22(6):1361-79.

Yamamoto JK, Sparger E, Ho EW, Andersen PR, O'Connor TP, Mandell CP, et al. Pathogenesis of experimentally induced feline immunodeficiency virus infections in cats. Am J Vet Res. 1988;49:1246-58.

Zetner K, Kampfer P, Lutz H, Harvey C. Vergleichende immunologische und virologische Untersuchungen von Katzen mit chronischen oralen Erkrankungen. Wien Tierärztl Mschr. 1989;76:303-8.

Zetner K, Lutz H, Reinacher M, Kölbl S, Steurer I. The ethiological importance of local FeLV infection for chronic oral disease in the cat. Proceedings of the Second European Veterinary Dental Congress; 1993; Berlin, Germany.

Zetner K. Chronisch-inflammatorische Mundhöhlenerkrankungen und FORLs bei der Katze. VetMedReport. 2002;V6:6.

Zetner K. Spezifische Erkrankungen der Mundhöhle. In: Horzinek MC, Schmidt V, Lutz H, editors. Krankheiten der Katze. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag; 2003. p. 317-8.

Zetner K. Zur Behandlung des Gingivo-Stomatitis-Komplexes der Katze. Proceedings of the Baden-Badener Fortbildungstage; 2004 Mar 25-28; Baden-Baden, Germany.

Zetner K, Stoian C, Benetka V, Klein D, Möstl K. Der Einfluss von rekombinantem, feline Omega-Interferon auf die chronische Gingivostomatitis der Katze. Prakt Tierarzt. 2004;85(11):798-807.

Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Ulzerationen und Proliferationen bei chronischer Calicivirusinfektion.....	7
Abbildung 2:	FCV-Trägerstatus: Epidemiologie (vgl. GASKELL u. BENNETT 1999).....	8
Abbildung 3:	FHV-1-Trägerstatus, Epidemiologie (vgl. GASKELL u. BENNETT 1999).....	11
Abbildung 4:	Drei Studienkatzen mit herpesvirusbedingter Keratitis	12
Abbildung 5:	Verlauf der FIV-Infektion (vgl. GASKELL u. BENNETT 1999).....	15
Abbildung 6:	Pathogenese der FeLV-Infektion.....	17
Abbildung 7:	Zeitlicher Verlauf einer Virusinfektion (HORZINEK 2004).....	20
Abbildung 8:	Aktivierung der JAK-STAT-Signalkaskade durch IFN-Rezeptoren vom Typ I und II (BAUVOIS u. WIETZERBIEN 2002).....	22
Abbildung 9:	Übermittlungswege der OAS (vgl. BAUVOIS u. WIETZERBIEN 2002).....	23
Abbildung 10:	Oral cavity chart (COPYRIGHT BY VIRBAC)	36
Abbildung 11:	Stärke der Entzündung rechts im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraums.....	50
Abbildung 12:	Stärke der Entzündung links im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraums.....	50
Abbildung 13:	Größe der entzündeten Fläche im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraumes.....	52
Abbildung 14:	Stärke der Gingivitis im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraumes.....	53
Abbildung 15:	Stärke der Buccostomatitis im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraumes.....	54
Abbildung 16:	Temperatur im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraumes.....	56
Abbildung 17:	Gewichtsentwicklung im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraums.....	57
Abbildung 18:	Grad der Einschränkung des Allgemeinbefindens im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraums.....	59
Abbildung 19:	Stärke der Schmerzen bei manueller Maulöffnung im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraumes.....	60
Abbildung 20:	Stärke des Halitosis/zähen Speichels im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraumes.....	61
Abbildung 21:	Grad der Mandibularlymphknotenschwellung rechts im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraumes.....	62
Abbildung 22:	Grad der Mandibularlymphknotenschwellung links im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraumes.....	62
Abbildung 23:	Entwicklung der Einschränkung des Appetits im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraumes.....	64

Abbildung 24: Stärke der Schmerzen bei Futteraufnahme/Gähnen im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraumes.....	66
Abbildung 25: Stärke der Hypersalivation im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraums	67
Abbildung 26: Grad der Aktivitätsminderung im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraums	68
Abbildung 27: Grad der Minderung des Putztriebes im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraums	69
Abbildung 28: Grad der Zugänglichkeit im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraums	70
Abbildung 29: Faucitis an Tag 0 und Tag 42 des Untersuchungszeitraumes (Schröder)	80
Abbildung 30: Gingivitis an Tag 0 und Tag 42 des Untersuchungszeitraumes (Streuner)	81
Abbildung 31: Der eindrucksvollste Fall einer proliferativ-ulzerativen Veränderung an Tag 0 und Tag 84 des Untersuchungszeitraumes (erster und letzter Tag) (Peter).....	83

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich der wichtigsten Symptome bei der FGS.....	3
Tabelle 2: Die wichtigsten Vertreter der Familie Caliciviridae	5
Tabelle 3: Klassifizierung der Interferone	21
Tabelle 4: Symptome und Therapien der retrospektiven Vergleichsgruppe	31
Tabelle 5: Ergebnisse der qualitativen und quantitativen FCV-Nachweise im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraums	46
Tabelle 6: Ergebnisse der qualitativen FHV-Nachweise im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraums.....	47
Tabelle 7: Ergebnisse der qualitativen FeLV-Nachweise im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraums.....	48
Tabelle 8: Ergebnisse der qualitativen FIV-Nachweise im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraums.....	49
Tabelle 9: Stärke der Entzündung	51
Tabelle 10: Größe der entzündeten Fläche	52
Tabelle 11: Stärke der Gingivitis.....	53
Tabelle 12: Stärke der Buccostomatitis	54
Tabelle 13: Art der Veränderung der Gingivo-Stomatitis im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraumes. 0 (glatt), 1 (vesikulär), 2 (ulzerativ), 3 (proliferativ), 4 (narbig).....	55
Tabelle 14: Rektaltemperatur in °C	56
Tabelle 15: Gewichtsveränderungen: Zu- und Abnahme des KGW im dreimonatigen Beobachtungszeitraum in kg	57
Tabelle 16: Gewichtsverlauf: absolutes KGW in kg	58
Tabelle 17: Grad der Einschränkung des Allgemeinbefindens	59
Tabelle 18: Stärke der Schmerzen bei manueller Maulöffnung	60
Tabelle 19: Stärke des Halitosis/zähen Speichels	61
Tabelle 20: Grad der Mandibularlymphknotenschwellung	63
Tabelle 21: Grad der Appetiteinschränkung	65

Tabelle 22: Grad der Schmerzen bei Futteraufnahme/Gähnen	66
Tabelle 23: Stärke der Hypersalivation im Verlauf des dreimonatigen Beobachtungszeitraums	67
Tabelle 24: Grad der Aktivitätsminderung	68
Tabelle 25: Grad der Minderung des Putztriebes	69
Tabelle 26: Grad der Zugänglichkeit.....	70

Danksagung

Mein besonderer und ganz herzlicher Dank gilt Frau Dr. S.-Y. Mihaljevic, deren Idee diese Dissertation war. Nur durch ihr unermüdliches Engagement konnte die Studie überhaupt realisiert werden.

Prof. Dr. U. Truyen, obwohl weit entfernt in Leipzig, hatte stets ein offenes Ohr für alle Fragen und die nötige Gemütsruhe. Frau Dr. S. Wilhelm sorgte im Gegenzug dafür, dass der experimentelle Teil zügig voranging.

Ohne unsere Sponsoren Virbac®, Royal Canin®, Megacor® und Pfizer® hätten unsere Katzen weder Futter, Boxen noch Interferon gehabt.

Verlässliche Helferinnen sind unbezahlbar! Ohne Franzi beim Tagesgeschäft, Susi bei der Organisation und Angela, Alexa, Yvonne, Silke, Andrea und Sabrina am Wochenende wäre es nicht gegangen.

Tack kära mamma och pappa där uppe i Sverige för er stöd under hela studietiden och för mental hjälp vid alla katastrofalarm!

Und mein Mann Tobias hatte zu jeder Tageszeit Geduld mit mir und konnte je nach Bedarf mit Werkzeug, PC-Kenntnissen oder Tee und Keksen zur rechten Zeit schlimme Katastrophen verhindern. Was täte ich ohne Dich?